

博士學位論文

血中アミオダロンおよびN-デスエチルアミオダロン
と甲状腺機能異常との関係に関する研究

近畿大学大学院

薬学研究科薬学専攻

大和 幹枝

博士學位論文

血中アミオダロンおよびN-デスエチルアミオダロン
と甲状腺機能異常との関係に関する研究

平成 30 年 1 月 12 日

大和 幹枝

目次

序論	1
第1章 データマイニング手法を用いた AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連性に関する研究	
I. 諸言	4
II. 方法	5
1. 研究デザインとデータ	5
2. 甲状腺機能の定義	5
3. AMD および DEA 血中濃度測定方法	5
4. データ解析	6
III. 結果	6
1. AMD 血中濃度、DEA 血中濃度との相関関係	8
2. 甲状腺機能亢進群、甲状腺機能低下群および正常群との比較	9
3. TSH 値と FT4 値のレベルの違いによる比較	11
4. FT4 高値群のサブ解析	12
5. 甲状腺機能正常群のサブ解析	13
6. 甲状腺機能別の DEA/AMD 比の分布	15
7. 年齢層別の DEA/AMD 比の比較	16
IV. 考察	17
V. 小括	20
第2章 コホート研究による AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連に関する検討	21
I. 諸言	21
II. 方法	21
1. 研究デザインと対象患者	21
2. 患者選択基準	22
3. AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および 甲状腺関連ホルモンの測定と甲状腺機能分類	24
4. データ解析	24
III. 結果	25
1. 研究対象母集団	25
2. 甲状腺機能別の AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と 甲状腺関連ホルモン値との関連	27
3. AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺関連ホルモン値の変化の相関性	32

4. ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線分析	38
5. ロジスティック回帰分析による甲状腺機能異常のリスク因子の検討	40
IV. 考察	43
V. 小括	46
総括	47
引用文献	49
略語一覧	54
謝辞	

序論

アミオダロン (AMD) は、Vaughan Williams 分類のクラスⅢ群に属する抗不整脈薬であり、活動電位持続時間を延長し不応期を延長させることによって抗不整脈作用を発揮する^{1,2)}。主要な作用は K⁺チャンネル遮断作用によるものであり¹⁾、心室頻拍および心室細動の 2 次予防において、生存率を上昇させることが報告されている^{3,4)}。また、非持続性心室頻拍および期外収縮を有している心筋梗塞後の患者においては、対象群と比べ、全死亡と突然死を減少させることが報告されている⁵⁻⁷⁾。

AMD は、その化学構造の骨格にヨードを含むベンゾフラン誘導体であり、ヨードを質量の 37.5%を含んでいる⁸⁾。200mg の AMD を内服する患者では、ヨードを 75mg 摂取することになり⁸⁾、薬物代謝による脱ヨード化により、血液中に約 6mg の遊離ヨードが放出される⁹⁾。日本人のヨード摂取量は、平均して約 1.5mg/日であり¹⁰⁾、AMD 服用患者では、通常の約 4 倍の過剰摂取となる。また、米国人のヨード摂取量は、0.15-0.30mg/日であり、AMD 服用患者では通常の 20-40 倍のヨードを摂取することになる⁸⁾。AMD の重篤な副作用として、間質性肺炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能異常が知られており、これらの副作用が臨床上問題となることがある。AMD による甲状腺機能異常には、甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症があり、地域や国によってその発生頻度が異なる^{11,12)}。さらに、AMD 誘発性甲状腺中毒症は、中毒性結節性甲状腺腫や無症候性のバセドウ病が背景にある患者で、ヨード過剰摂取が引き金となりヨード誘発性の甲状腺ホルモン産生過剰を起こすⅠ型と、甲状腺に基礎疾患のない患者が AMD 服用中に急性あるいは亜急性に甲状腺が破壊され、甲状腺ホルモンが大量に漏出する破壊性甲状腺中毒症を起こすⅡ型に分類される。ヨード摂取量の多い我が国では、中毒性結節性甲状腺腫はほとんどなく、結節を伴ったⅠ型は非常に稀である。一方、AMD 誘発性甲状腺機能低下症はヨード摂取量が多量な地域で多い^{13,14,15)}。日本人では、AMD 誘発性甲状腺機能低下症が AMD 誘発性甲状腺中毒症よりも発症頻度が高いとされている。

AMD は主にチトクロム P450 (CYP) 3A4 による脱アルキル化によって活性代謝物である N-デスエチルアミオダロン (DEA) に代謝される^{8,16,23-25)}。また、

AMD と DEA の半減期は、それぞれ 55 日および 62 日と極めて長い²⁶⁾。さらに、AMD および DEA は非常に脂溶性が高く、様々な組織および臓器に濃縮され蓄積されると考えられている。AMD 誘発性甲状腺中毒症は、主に AMD および DEA の細胞毒性によるものと考えられているが²²⁾、DEA は AMD よりも細胞毒性が強く²⁷⁾、さらに DEA の甲状腺内の濃度は AMD の濃度よりも高いことが知られている²⁸⁾。これらのことは、AMD 治療中の患者における甲状腺機能異常において、DEA が重要な役割を果たしている可能性があると考えられている。しかし、今日まで、AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連に関する研究報告はほとんどなく、その関係については明らかにされていない。

AMD 誘発性甲状腺機能異常の発症は、AMD による不整脈治療に大きな影響を及ぼし、治療成果を左右する重要な要因になっている。临床上、AMD 誘発性甲状腺機能異常の発症を予測し、事前に予防することは困難であり、このことが AMD による不整脈治療における大きな障害となっている。特に、AMD 誘発性甲状腺中毒症が発症した場合、AMD の中止も考慮する必要がある、患者の予後に大きな影響を及ぼすことがある。これまで、AMD 誘発性甲状腺中毒症のリスク因子として、若年齢、男性、甲状腺自己抗体産生、甲状腺腫、低肥満度指数などが^{17,18,29-32)}、また、AMD 誘発性甲状腺機能低下症のリスク因子として、高齢、ベースラインにおける高い甲状腺刺激ホルモン値、低い左室駆出率、糖尿病、女性における甲状腺自己抗体産生などが報告されている^{13,19-21,31,32)}。しかし、甲状腺機能異常の発症を予測し、事前に回避できるような明確な予測因子として確認されたリスク因子は存在しない。

一方、医療に関する情報が電子化され、ビッグデータとして蓄積されている。これらの実臨床におけるデータはリアルワールドデータと呼ばれ、ある特定の患者に限定した臨床試験からは得られない現実の医療を反映しているデータとして注目されている。近年、これらのリアルワールドデータを利用することで、今まで知られていない新たな情報を抽出しようとする研究が盛んに行われるようになってきた。また、何の規則性もないデータの集まりから、意味ある規則や法則を抽出する技術であるデータマイニング手法をリアルワールドデータに適用することにより、未知の新たな知見が得られる可能性がある。最も身近に

存在するリアルワールドデータとして、病院情報システムまたは電子カルテに蓄積されている医療情報がある。今回、循環器疾患の高度専門病院である国立循環器病研究センター（NCVC）に蓄積された医療情報を用い、AMD および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連性についてデータマイニング手法で解析するとともに、後ろ向きコホート研究で、AMD および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常発症との関連について検討した。

第1章 データマイニング手法を用いた AMD および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連性に関する研究

I. 諸言

AMD の重大な副作用として甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症が知られている^{11,22)}。AMD による甲状腺中毒症の発症リスク因子として、若年、男性、甲状腺自己抗体産生、甲状腺腫、低肥満度指数が^{17,18,29-32)}、また、甲状腺機能低下症の発症リスク因子として、高齢、ベースラインにおける高い甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値、左室駆出率低下、糖尿病、女性での甲状腺自己抗体産生などが報告されているが^{13,19-21,31,32)}、明確なリスク因子は不明である。AMD 治療中の甲状腺機能異常の発症は、AMD の治療継続に大きく影響する可能性があり、特に、甲状腺中毒症の発症時には AMD の投与を中止しなければならない場合があり問題となる。甲状腺機能異常を事前に予測し予防することができれば、AMD による不整脈治療に大きく貢献できる。しかし、AMD 服用患者における甲状腺機能異常の発症と患者背景因子との関係については不明な点が多く、甲状腺機能異常の発症を事前に予測することは非常に困難である。

AMD は、CYP3A4 によって活性代謝物である DEA に代謝される¹⁶⁾。AMD および DEA は非常に脂溶性が高く、様々な組織および器官に蓄積されていると考えられている。また、血中半減期は、55 日および 62 日と非常に長い²⁶⁾。AMD による治療における有効性および安全性の確保の観点から、AMD および DEA の血中濃度を測定することが推奨されているが、これまで、AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と AMD 誘発性甲状腺機能異常との関連についてはほとんど検討が行われていない。

今回、循環器疾患の高度専門病院として、AMD による不整脈治療の症例と実績が豊富な国立循環器病研究センター (NCVC) の病院情報システムから、AMD および DEA 血中濃度と甲状腺関連ホルモン測定値を含むデータセットを抽出し、これらの測定値の関連性について、データマイニング手法を用いて検討した。

II. 方法

1. 研究デザインおよびデータ

NCVCの病院情報システムから、2012年1月～2016年4月にAMD血中濃度、DEA血中濃度およびTSH、遊離チロキシン（FT4）、遊離トリヨードサイロニン（FT3）を含む甲状腺関連ホルモンの検査を同日に行った血液サンプルのデータセットを抽出し、AMD血中濃度およびDEA血中濃度と甲状腺関連ホルモン値との関連性についてデータマイニング手法を用い検討した。AMD療法開始時に甲状腺機能異常と診断された患者のデータは予め除外した。なお、AMD、DEA、FT3、FT4およびTSHのすべてのデータが揃っているデータセットを解析対象とした。

この研究は、NCVCおよび近畿大学薬学部の倫理委員会によって承認を受けた。

2. 甲状腺機能の定義

血清TSH、FT3およびFT4の値を、電気化学発光免疫測定法を用いて測定した（Elecsys TSH, Elecsys FT3 III, Elecsys FT4 II; Roche Diagnostics, Japan）。測定値は、NCVCにおける甲状腺機能の分類定義に基づいて、甲状腺機能正常、甲状腺機能亢進、潜在性甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下、潜在性甲状腺機能低下の5群に分類した。NCVCにおけるFT4の正常値は1.1–1.8 ng/dL、TSHの正常値は0.5–5.5 μ IU/mLであり、TSH低値(<0.5 μ IU/mL)かつFT4高値(>1.8 ng/dL)の場合に甲状腺機能亢進、TSH低値(<0.5 μ IU/mL)かつFT4正常値(1.1–1.8 ng/dL)の場合に潜在性甲状腺機能亢進に分類した。さらに、TSH高値(>5.5 μ IU/mL)かつFT4低値(<1.1 ng/dL)の場合に甲状腺機能低下に分類し、TSH高値(>5.5 μ IU/mL)およびFT4正常値(1.1–1.8 ng/dL)の場合は、潜在性甲状腺機能低下に分類した。また、TSHおよびFT4が共に正常値であった場合は「正常群」に分類した。TSH低値かつFT4低値、TSH高値かつFT4高値であった場合は、「その他」に分類した。

3. AMDおよびDEA血中濃度測定方法

AMDおよびDEA血中濃度は、高速液体クロマトグラフィー法（HPLC）を

用いて測定した³³⁾。AMD および DEA をジエチルエーテルで抽出後、蒸発乾固させ、残留物をメタノールに溶解し HPLC で測定した。メタノール、水および 28%アンモニア水(容量比 91:8.8:0.2)の混合物を移動相とし、流速 1.5 mL/min、測定波長 242nm で測定した。検量線は、0.1-5.0 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で線形であった。日間変動および日内変動は 5%未満であった。

4. データ解析

定量的データは平均 \pm 標準偏差 (SD) で表示し、カテゴリーデータは頻度(百分率)で表示した。2群の平均値は Student's t test で比較検定し、2つ以上の群の平均値は一方向分散分析 (ANOVA) で検定後、Tukey-Kramer test により比較を行った。また、p 値 <0.05 を有意とした。解析は、JMP10.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) で行った。

III. 結果

解析データセットの概要を Table1 に示した。研究期間中に AMD、DEA、FT4、FT3、TSH がすべて測定されたサンプルは、1,872 件であり、患者数は 330 名 (男性 249 名、女性 81 名) であった。AMD 注射薬投与時の測定データを除外し 1,831 のデータセットを解析対象とした。測定時の患者の平均年齢は、 57.5 ± 18.4 歳であった。

Table 1. Data sets analyzed in the study (January 2012 to April 2016)

	All	Euthyroidism	Hyperthyroidism	Sub-clinical hyperthyroidism	Hypothyroidism	Sub-clinical hypothyroidism	Undetermined
Number of measurements	1,831	950	87	34	93	625	42
Number of patients	330	240	33	15	42	159	20
Gender (M, F)	249, 81	178, 62	25, 8	11, 4	35, 7	134, 41	15, 5
TSH (μ IU/mL)	7.1 \pm 11.1	3.02 \pm 1.32	0.07 \pm 0.12	0.15 \pm 0.13	29.48 \pm 36.31	11.12 \pm 6.19	9.03 \pm 4.15
FT4 (ng/dL)	1.62 \pm 0.79	1.61 \pm 0.28	4.10 \pm 2.21	1.55 \pm 0.13	0.89 \pm 0.14	1.39 \pm 0.19	2.03 \pm 0.17
FT3 (pg/mL)	2.68 \pm 2.02	2.40 \pm 0.56	7.55 \pm 7.41	2.20 \pm 0.76	2.35 \pm 0.47	2.50 \pm 0.55	2.52 \pm 0.53
FT3/FT4	1.69 \pm 0.53	1.53 \pm 0.40	1.66 \pm 0.72	1.42 \pm 0.51	2.68 \pm 0.61	1.83 \pm 0.45	1.25 \pm 0.29

Euthyroidism values in our laboratory: TSH, 0.5–5.5 μ IU/mL; FT4, 1.1–1.8 ng/dL

Values are expressed as n or mean \pm standard deviation.

TSH, thyroid stimulating hormone; FT4, free thyroxine; FT3, free triiodothyronine

1. AMD 血中濃度と DEA 血中濃度との相関関係

AMD 血中濃度と DEA 血中濃度の相関を Figure 1 に示した。AMD と DEA に有意な相関が認められた ($Y=0.565x+0.180$, $R^2=0.665$, $p<0.0001$)。

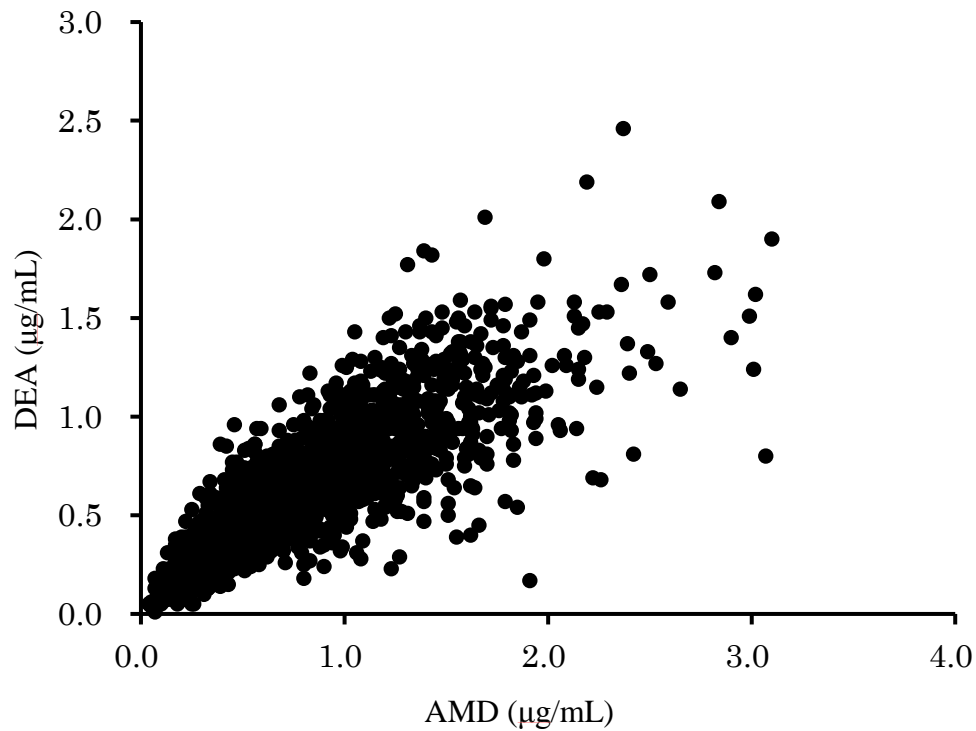


Figure 1. Relationship between serum AMD and DEA concentrations

The regression equation determined by a least-squares method:

$$Y = 0.565x + 0.180, R^2 = 0.665 (p < 0.0001)$$

AMD, amiodarone; DEA, N-desethylamiodarone

2. 甲状腺機能亢進群、甲状腺機能低下群および正常群との比較

各甲状腺機能群のサンプル測定時の平均年齢、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比を Table2 に示す。3 つの異なる甲状腺機能群でサンプル測定時の平均年齢に有意差が認められた ($p < 0.0001$)。甲状腺機能亢進群の平均年齢 (45.5 ± 14.3 歳, $p < 0.0001$) は、甲状腺機能正常群 (57.4 ± 18.1 歳) より低く、また、甲状腺機能低下群の平均年齢は (69.2 ± 14.5 歳, $p < 0.0001$)、甲状腺機能正常群より高かった。

甲状腺機能亢進群 ($0.62 \pm 0.29 \mu\text{g}/\text{mL}$) の平均 AMD 血中濃度は、甲状腺機能正常群 ($0.85 \pm 0.48 \mu\text{g}/\text{mL}$, $p < 0.0001$) および甲状腺機能低下群 ($0.85 \pm 0.334 \mu\text{g}/\text{mL}$, $p = 0.0029$) より低かった。また、甲状腺機能亢進群 ($0.52 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{mL}$, $p < 0.0001$) と甲状腺機能低下群 ($0.59 \pm 0.28 \mu\text{g}/\text{mL}$, $p = 0.0355$) の平均 DEA 濃度は、甲状腺機能正常群 ($0.68 \pm 0.33 \mu\text{g}/\text{mL}$) より低かった。甲状腺関連ホルモンの異常値の多くは、AMD および DEA 血中濃の治療域内 ($0.5\text{-}2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$) で認められた。甲状腺機能亢進群 ($0.95 \pm 0.42 \mu\text{g}/\text{mL}$, $p = 0.0209$) の平均 DEA/AMD 比は甲状腺機能正常群 ($0.87 \pm 0.28 \mu\text{g}/\text{mL}$) より高く、甲状腺機能低下群 ($0.77 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{mL}$, $p = 0.0038$) の平均 DEA/AMD 比は甲状腺機能正常群より低かった。

Table 2. AMD and DEA concentrations and DEA/AMD ratios in different thyroid function groups

	Hyperthyroidism	Euthyroidism	Hypothyroidism	ANOVA
Age at measurements (years)	45.5 ± 14.3	57.4 ± 18.1	69.2 ± 14.5	<0.0001
AMD (µg/mL)	0.62 ± 0.29†	0.85 ± 0.48	0.85 ± 0.43	<0.0001
DEA (µg/mL)	0.52 ± 0.20†	0.68 ± 0.33	0.59 ± 0.28†	<0.0001
DEA/AMD ratio	0.95 ± 0.42*	0.87 ± 0.28	0.77 ± 0.26†	<0.0001

ANOVA, analysis of variance

Values are expressed as mean ± standard deviation.

AMD, amiodarone; DEA, N-desethylamiodarone

*Significantly increased compared to the euthyroidism group (Tukey-Kramer test)

†Significantly decreased compared to the euthyroidism group (Tukey-Kramer test)

3. TSH 値と FT4 値のレベルの違いによる比較

TSH 値（正常値：0.5-5.5 μ IU/mL）および FT4 値（正常値：1.1-1.8 ng/dL）を正常値を基準として低値群、正常群および高値群の 3 群に分類し、DEA/AMD 比を比較した（Figure 2）。TSH 低値群（ 0.98 ± 0.41 vs. 0.87 ± 0.28 , $p < 0.001$ ）および FT4 高値群（ 0.90 ± 0.33 vs. 0.84 ± 0.27 , $p = 0.0037$ ）の DEA/AMD 比は、正常群と比較して有意に高かった。FT4 高値群には、TSH 低値、TSH 正常、TSH 高値が含まれていた。TSH 高値群は、正常群と比較して有意に低い DEA/AMD 比を示した（ 0.81 ± 0.25 vs. 0.87 ± 0.28 , $p < 0.0001$ ）。

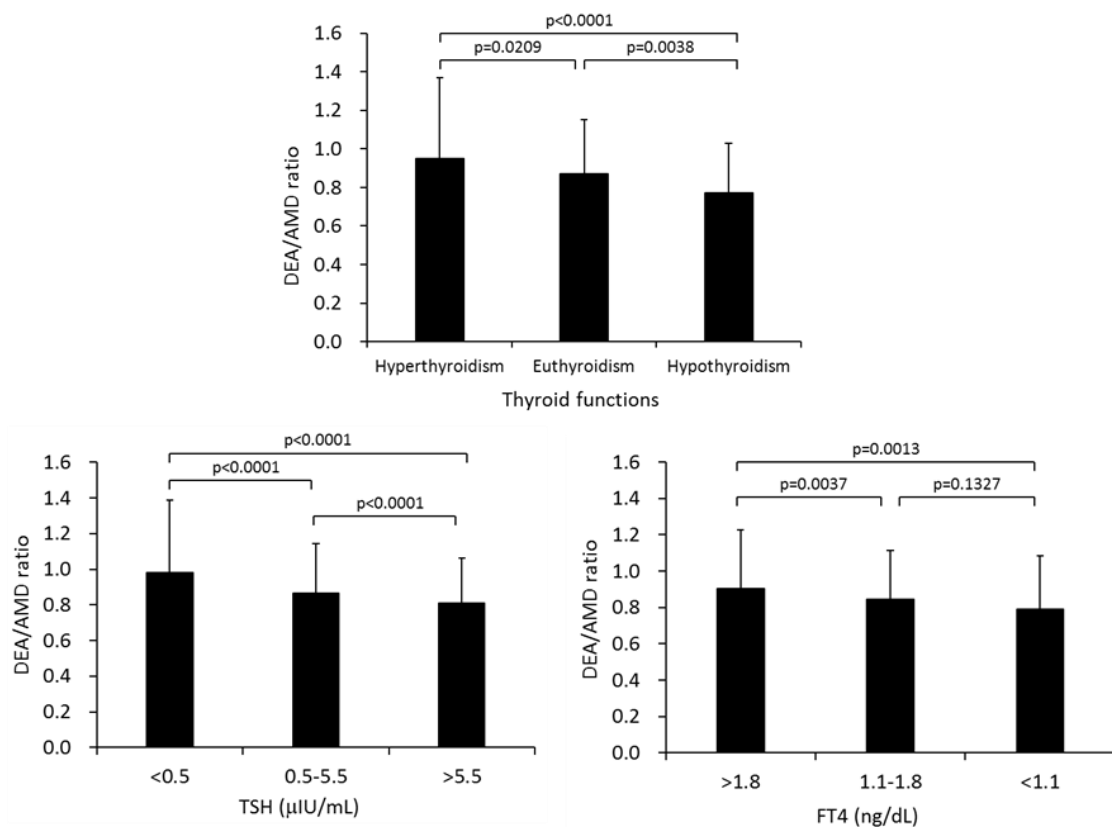
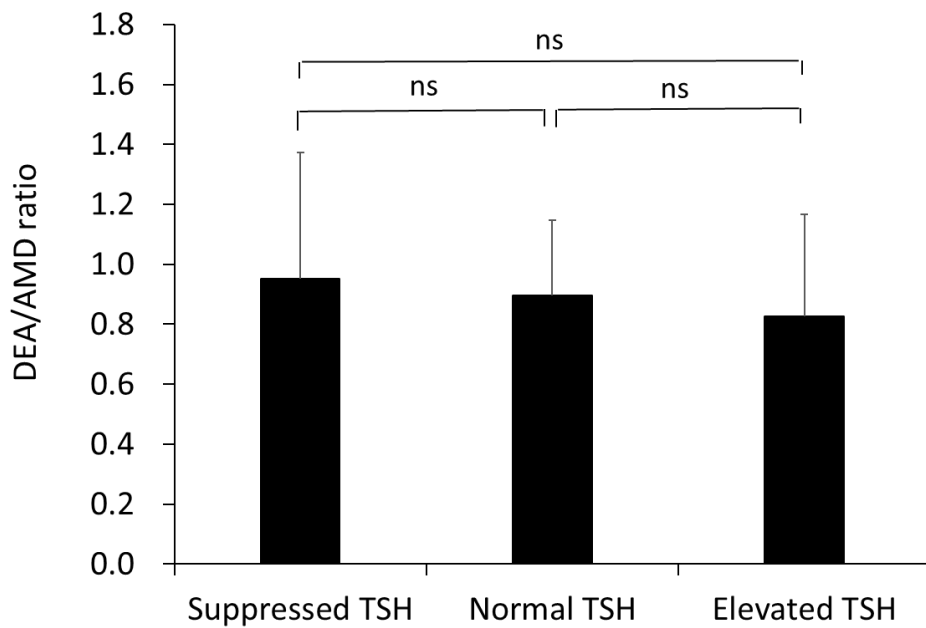


Figure 2. Comparisons of mean DEA/AMD ratios among different thyroid dysfunction groups.

AMD amiodarone, DEA N-desethylamiodarone, TSH thyroid-stimulating hormone, FT4 free thyroxine.

4. FT4 高値群のサブ解析

FT4 高値群を TSH 値の正常値に基づき低値群 (<0.5 $\mu\text{IU/mL}$)、正常群 (0.5-5.5 $\mu\text{IU/mL}$)、および高値群 (>5.5 $\mu\text{IU/mL}$) の 3 群に分け、サブ解析を行った。3 群間の DEA/AMD 比に有意差は認められなかった (Figure 3)。



	Suppressed TSH	Normal TSH	Elevated TSH
n	87	158	42
Mean	0.95	0.90	0.83
SD	0.42	0.25	0.34

Figure 3. Sub-analysis of the elevated FT4 level group

There was no significant difference among 3 sub-groups with different TSH levels.

DEA/AMD ratio and thyroid-related hormones

AMD, amiodarone; DEA, N-desethylamiodarone

TSH, thyroid stimulating hormone; FT4, free thyroxine

5. 甲状腺機能正常群のサブ解析

甲状腺機能正常群を FT3 値のレベルで、3 群に分類した。甲状腺機能正常群 950 データセットのうち、FT3 低値、FT3 正常および FT3 高値を示したデータセットが、それぞれ 580 件、368 件および 2 件であった。FT3 低値群 (<2.6 pg/mL) と FT3 正常群 (2.6-4.6 pg/mL) の 2 群について比較したところ、FT3 低値群の AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比は、FT3 正常群より高かった (Figure 4)。

さらに、FT3 低値群の血清クレアチニン (Scr) は、FT3 正常群 (1.51 ± 0.93 mg/dL vs. 1.06 ± 0.44 mg/dL, $p < 0.0001$) よりも高かった (Table 3)。

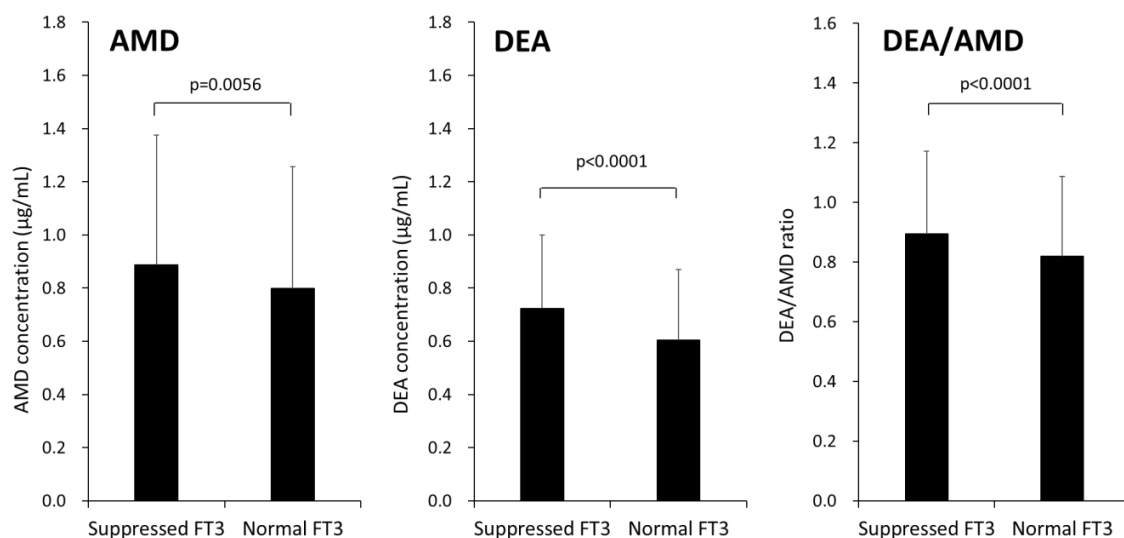


Figure 4. Sub-analysis of the euthyroidism group (normal TSH level group)

There were significant differences between the suppressed and normal FT3 level groups.

AMD, amiodarone; DEA, N-desethylamiodarone; TSH, thyroid stimulating hormone; FT3, free triiodothyronine

Table 3. Comparison of serum creatinine between the suppressed and normal FT3 level groups in sub-analysis of the euthyroidism group.

	Normal TSH		p
	Suppressed FT3	Normal FT3	
n	565	356	
Scr (mg/dL)	1.51 ± 0.93	1.06 ± 0.44	<0.0001

Scr, serum creatinine; TSH, thyroid stimulating hormone; FT3, free triiodothyronine

Values are expressed as n or mean ± standard deviation.

6. 甲状腺機能別の DEA/AMD 比の分布

異なる甲状腺機能群における DEA/AMD 比の分布を Figure 5 に示す。甲状腺機能低下群の DEA/AMD 比はほぼ 1.1 未満に分布していた。

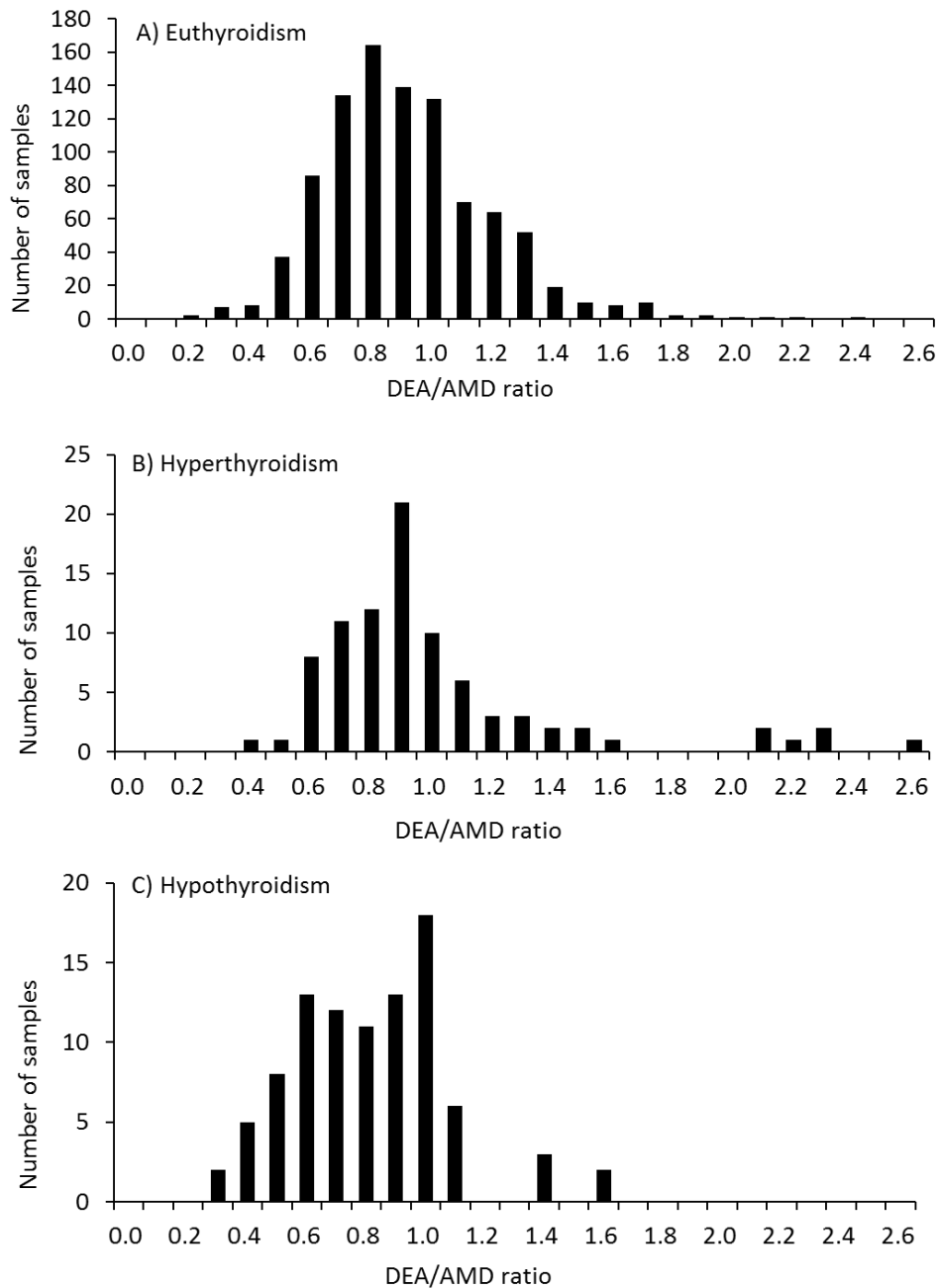


Figure 5. Comparison of the DEA/AMD ratio distribution among different thyroid function groups.

AMD amiodarone, DEA N-desethylamiodarone

7. 年齢層別の DEA/AMD 比の比較

3つの年齢層に層別し、DEA/AMD比を比較した (Figure 6)。若年齢群 (40歳未満群; $0.99 \pm 0.34 \mu\text{g/mL}$) における平均 DEA/AMD 比は、高年齢群 (41-64歳群; $0.81 \pm 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、65歳以上群; $0.82 \pm 0.25 \mu\text{g/mL}$) よりも有意に高かった。

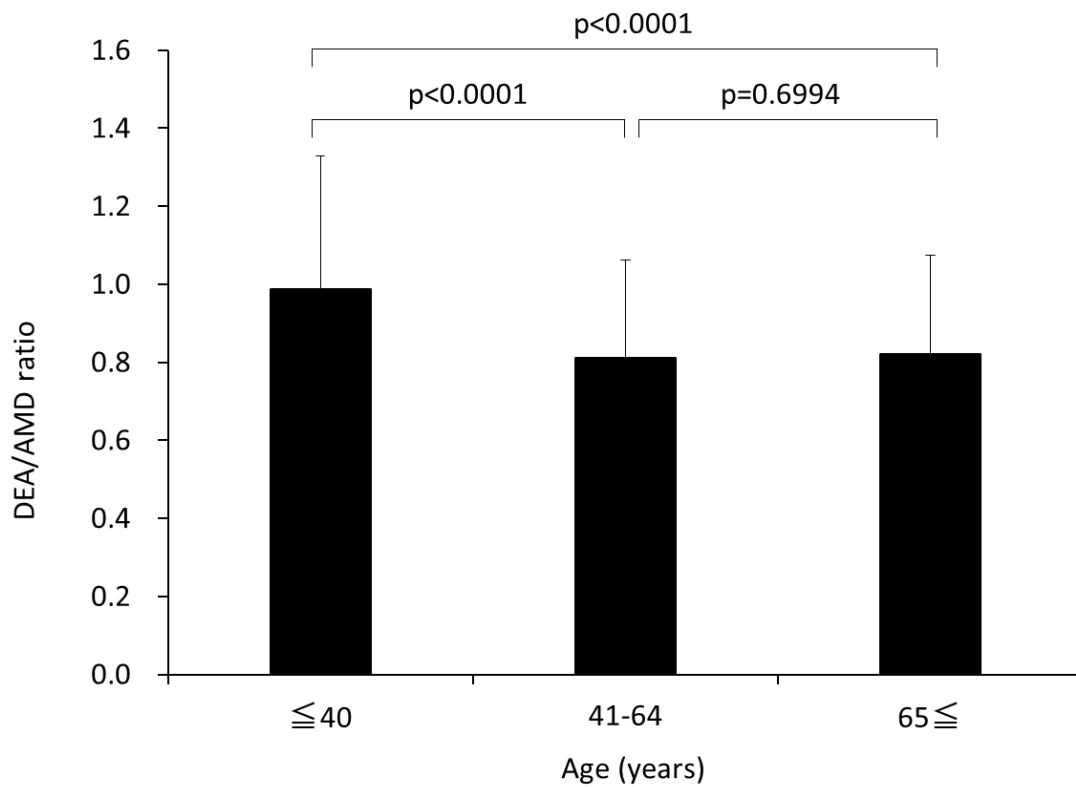


Figure 6. Comparisons of mean DEA/AMD ratios among different age groups.
AMD amiodarone, DEA N-desethylamiodarone

IV. 考察

本研究の結果、AMD および DEA 血中濃度と甲状腺関連ホルモン異常値との明確な関係は認められなかった。甲状腺関連ホルモン異常値の多くは、AMD および DEA 血中濃度の治療範囲内である 0.5-2.0 $\mu\text{g/mL}$ で認められた。これらの結果から、より高い AMD および DEA 血中濃度が必ずしも甲状腺機能異常の発症に関連する訳ではないことが示された。このことは、これまでのいくつかの研究でも報告されており³⁴⁾、AMD および DEA 血中濃度が甲状腺機能異常の発症に直接関係していないことが示唆された。

今回の研究では、全データセットの平均 DEA/AMD 比は 0.85 ± 0.86 であり、既報の結果と大きな違いはなかった³⁵⁾。AMD 血中濃度および DEA 血中濃度は、定常状態に達するまで投与期間に応じて変化する可能性があるが³³⁾、Kashima らは日本人における長期経口療法全期間を通して、DEA 血中濃度と AMD 血中濃度との比がほぼ同じであったことを報告している³³⁾。このことから、個々の患者における AMD 療法の継続期間の長さは、DEA/AMD 比に大きな影響はないと考えられた。本研究において、甲状腺機能亢進群の DEA/AMD 比は、甲状腺機能正常群と比較して有意に高かった。また、甲状腺機能低下群では、甲状腺機能正常群と比較して DEA/AMD 比が有意に低かった。さらに、TSH および FT4 のみによる分類では、TSH 低値群および FT4 高値群で、DEA/AMD 比が有意に高かった。また、TSH 高値群では正常群と比較して DEA/AMD 比が有意に低かった。これらのことから、DEA/AMD 比の上昇および低下が、それぞれ甲状腺関連ホルモンの上昇および低下に関連している可能性が示唆された。

甲状腺機能正常群のサブ解析では、FT3 低値群と FT3 正常群の AMD 血中濃度および DEA 血中濃度に有意差が認められた。通常、重篤な疾患を有する甲状腺疾患の既往歴のない患者では、FT3 の異常値を認めることが多い。このような状態の場合、「甲状腺機能不全症候群」と診断される³⁶⁾。甲状腺機能不全症候群は、腎不全や心不全の患者で発症すると報告されている³⁷⁻⁴⁰⁾。今回の研究では、解析対象のデータセットに心不全患者のデータセットが多く含まれていた可能性があり、その結果、FT3 低値群には、心不全患者からのデータセットが多く含まれていた可能性がある。FT3 低値群における **AMD 血中濃度** および DEA 血中濃度の上昇は、心不全患者における腎機能低下または血行動態

低下が影響している可能性が考えられた。

AMD から放出された過剰のヨウ素が甲状腺機能異常の発症に寄与する可能性があるが²²⁾、AMD 誘発性甲状腺機能異常の発症の正確なメカニズムは完全に解明されていない。AMD に関連する甲状腺細胞障害性は、主に甲状腺細胞に対する薬物の直接的な作用によるものであり、AMD および DEA のミトコンドリア毒性が細胞障害性に関与していることが報告されている⁴¹⁻⁴⁴⁾。さらに、DEA は AMD よりも甲状腺細胞に対する細胞障害性が高く、DEA は患者の血中濃度に近い濃度で甲状腺細胞に直接的な細胞障害作用を及ぼす²⁷⁾。また、DEA の甲状腺内濃度は AMD より高いことが報告されている²⁸⁾。これらのことから、DEA が甲状腺機能異常の発症において重要な役割を果たしている可能性があると考えられた。しかし、今回の研究では、DEA 血中濃度自体そのものではなく、DEA/AMD 比が甲状腺機能異常と関連していた。AMD は CYP3A4 によって DEA に代謝されるため、CYP3A4 活性は AMD 治療中の患者の DEA/AMD 比に大きく影響する。一方、甲状腺機能低下群の DEA/AMD 比は甲状腺機能正常群の DEA/AMD 比より低かった。生物学的メカニズムは不明であるが、CYP3A4 の活性または発現が、甲状腺機能異常の原因に関与している可能性が考えられた。多くの CYP3A4 誘導薬や阻害薬が臨床で用いられているため、AMD 治療患者において、これらの薬物の併用がどのように AMD 誘発性甲状腺機能異常に関与しているかについて検討する必要があると考えられた。さらに、CYP2C8 が臨床における AMD 代謝に大きな役割を担っているとの報告がある^{13,17-19)}。Hanioka らは、CYP2C8 の AMD の N-脱エチル化への寄与は約 25-50%であり、AMD 代謝において CYP2C8 が重要であることを示唆している²³⁾。これらのことから、今後、甲状腺機能と CYP2C8 活性との関連性についても検討する必要があると考えられた。

今回の研究で、若年群の DEA/AMD 比が高齢群より有意に高かった。若年群での高い DEA/AMD 比は、若年者における高い CYP 活性を反映している可能性があった。若年は、AMD 誘発性甲状腺中毒症の明確なリスク因子であり、若年患者における AMD 誘発性甲状腺中毒症のリスク上昇は、DEA/AMD 比が高いことに起因する可能性が考えられた。

今回、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および甲状腺関連ホルモンを含む臨床

検査のデータセットを使用し、データマイニング手法を用いて解析を行い、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および甲状腺関連ホルモンとの関連を検討した。今回の検討において、臨床的および生化学的データ、基礎疾患、AMD の投与量および継続期間、併用薬といった患者背景は考慮しなかった。また、今回、甲状腺機能亢進を示したデータセットはほとんどⅡ型の AMD 誘発性甲状腺中毒症の患者であると考えられたが、甲状腺自己抗体が測定されていないため、Ⅰ型である自己免疫疾患の患者のデータサンプルが含まれている可能性を完全に否定することはできなかった。しかし、ヨード摂取の多い日本ではⅠ型は稀であり⁴⁵⁾、ほとんどがⅡ型であると考えられた。

本研究において、甲状腺機能異常の発症と DEA/AMD 比との関連が認められたが、真の因果関係は不明であり、甲状腺機能異常の発症が AMD の代謝および薬物動態を変化させ、DEA/AMD 比の変化をもたらした可能性は否定できない。

今回の研究結果をさらに補強するために、良くデザインされた臨床試験で検証する必要があると考えられた。

V. 小括

1. DEA 血中濃度の AMD 血中濃度に対する比 (DEA/AMD 比) と甲状腺機能との間に関連性が認められた。
2. DEA/AMD 比の高低は、それぞれ甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症と関連があった。
3. DEA/AMD 比は、AMD 誘発性甲状腺機能異常の発症の予測因子である可能性が示唆された。

第2章 コホート研究による AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常との関連に関する検討

I. 諸言

AMD は、生命を脅かす不整脈の治療に用いられる抗不整脈薬であり、副作用として発症する甲状腺機能異常は、AMD 療法を受けている患者にとって重要な問題である^{11,12)}。これまでの研究では、様々な因子が AMD 誘発性甲状腺機能異常のリスク因子として報告されているが^{13,17-21,29-32)}、AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症に関係する決定的なリスク因子は特定されていない。

第1章の AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および甲状腺関連ホルモンのデータセットを用いたデータマイニング手法による研究において、DEA/AMD 比の上昇および低下が甲状腺関連ホルモンの増加および減少と関連していることが示唆された⁴⁶⁾。しかし、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺機能異常発症との因果関係は不明であった。この疑問を解決するために、AMD 服用患者の、AMD 誘発性甲状腺機能異常発症の前後における AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺関連ホルモンの変動および関連について、NCVC の病院情報システムを用い、後ろ向きコホート研究により調査した。

II. 方法

1. 研究デザインと対象患者

NCVC において 2012 年 1 月～2016 年 4 月の期間中に AMD で治療された患者を病院情報システムデータベースから抽出し (Figure 7)、AMD 投与開始以降の甲状腺機能の変化と血中 AMD、DEA、DEA/AMD 比の変化について調査した。また、調査期間中に、甲状腺機能中毒症を発症した患者を甲状腺中毒症群、甲状腺機能低下症を発症した患者を甲状腺機能低下症群、発症しなかった患者を正常群として分類し、甲状腺機能異常の発症前後の AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺関連ホルモンの変化および関連性について

検討した。

各患者について、甲状腺機能異常が血液検査で確認された最初の日を index-day (指標日) として定義した。甲状腺機能正常患者の指標日は、観察期間の中央日の後に甲状腺機能正常が確認された最初の日として定義した。各患者の指標日の前後 1 年間の TSH、FT4、FT3 および AMD、DEA、DEA/AMD 比を解析対象とし、関連性を検討した。AMD 投与が 3 ヶ月以上中断された場合は、治療終了とみなした。

2. 患者除外基準

次の条件を満たす患者は解析から除外した。

- 1) AMD 血中濃度および DEA 血中濃度が測定されていない患者
- 2) AMD 開始時に甲状腺機能異常の診断がある患者、抗甲状腺薬および甲状腺ホルモン製剤が投与されていた患者、AMD 療法開始前の 6 ヶ月間に異常な TSH を示した患者、抗甲状腺ホルモン抗体陽性患者
- 3) AMD 投与開始以降甲状腺機能に関する検査が行われていない患者
- 4) 指標日における年齢が 18 歳未満の患者
- 5) 指標日における治療期間が 3 ヶ月に満たない患者

なお、AMD 投与開始後 3 ヶ月以内に、一時的な甲状腺機能異常を引き起こすことが知られているため⁸⁾、AMD 開始後 3 ヶ月以内に認められた甲状腺機能の異常は甲状腺機能異常とはしなかった。

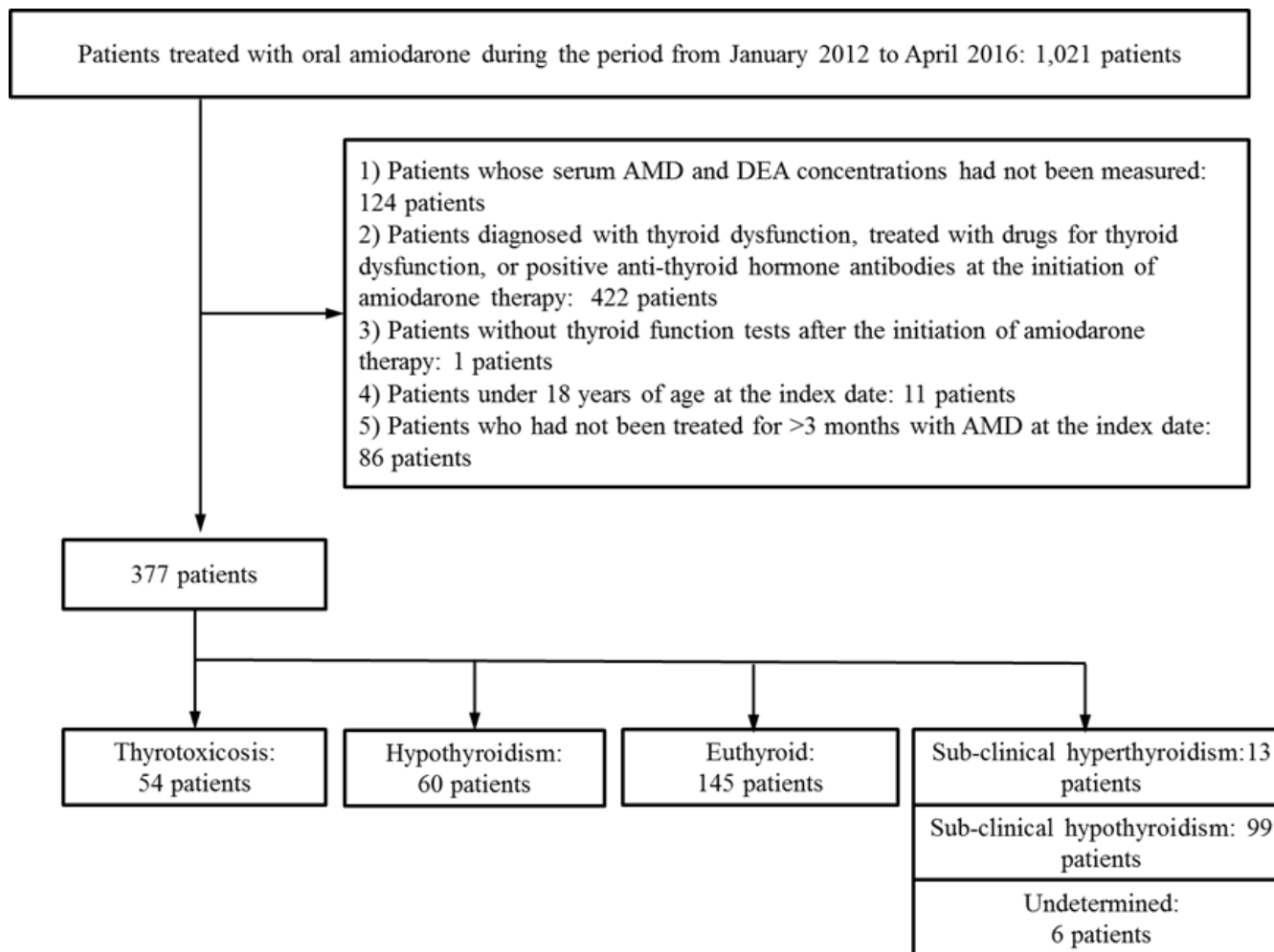


Figure 7. Selection of the study population

3. AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および甲状腺関連ホルモンの測定と甲状腺機能分類

甲状腺関連ホルモンおよび AMD および DEA 血中濃度測定は、第 1 章と同じ方法で行った。また、甲状腺機能分類の基準についても第 1 章と同じ方法で実施した。

4. データ解析

定量的データは平均±標準偏差 (SD)、カテゴリーデータは頻度 (百分率) として記載した。2 群の平均値の比較は、Student's t 検定を用いた。3 群以上の平均値の比較は、一方向分散分析 (ANOVA) のあと Tukey-Kramer 検定によって行った。カテゴリー変数は、Chi-square 検定または Fisher's exact 検定を用いて比較した。

全てのデータセットを用いて、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度、DEA/AMD 比と甲状腺関連ホルモンとの相関分析を行った。さらに、指標日前後の各月の平均 AMD 血中濃度、DEA 血中濃度、DEA/AMD 比と平均甲状腺関連ホルモン値との相関分析を行った。

多変量ロジスティック回帰分析には、指標日前の指標日に最も近い測定日のデータを用いた。全ての変数をロジスティックモデルに組み入れ、P 値が 0.1 を超えた場合、段階的変数減少法 (stepwise backward elimination method) を用いて解析した。調整オッズ比 (ORs)、95%信頼区間 (CIs) および P 値を計算した。統計解析には、JMP[®] 11.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

本研究は、NCVC および近畿大学薬学部の倫理委員会によって承認を得て実施した。

Ⅲ. 結果

1. 研究対象母集団

期間中の AMD 服用患者は、1,021 名であった。その内、AMD 血中濃度および DEA 血中濃度が測定されていない 124 名の患者を除外した。また、投与開始時に甲状腺機能異常と診断された患者、甲状腺機能異常の治療を受けていた患者および甲状腺ホルモン抗体が陽性であった患者 422 名を除外した。AMD 療法の開始後に甲状腺機能検査を受けていない 1 名の患者も除外した。さらに、指標日時時点で 18 歳未満の患者（11 名の患者）および AMD 投与を 3 ヶ月以上継続していなかった患者（86 名の患者）を除外し、377 名の患者を解析対象患者とした。

期間中に AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症を発症した患者は、それぞれ 54 名（14.3%）および 60 名（15.9%）であった。また、145 名、13 名、99 名および 6 名の患者が、それぞれ甲状腺機能正常、潜在性甲状腺機能亢進症、潜在性甲状腺機能低下症およびその他の群に分類された。

甲状腺中毒症群に分類された 54 名の内、発症後にステロイドが投与された患者が 14 名、抗甲状腺薬が投与された患者が 3 名いた。さらに、甲状腺機能低下症群の 60 名の患者の内、51 名の患者がレボチロキシンによる治療を受けた。

研究対象患者の患者背景を Table 4 に示す。3 つの異なる甲状腺機能群の間で、AMD 療法の開始時の平均年齢（ANOVA、 $p < 0.0001$ ）と指標日の平均年齢（ANOVA、 $p < 0.0001$ ）に有意差が認められた。甲状腺中毒症群の AMD 投与開始年齢（ 49.9 ± 14.2 歳）は、甲状腺機能低下症群（ 62.0 ± 16.6 歳、 $p < 0.0001$ ）および甲状腺機能正常群（ 61.5 ± 13.8 歳、 $p < 0.0001$ ）よりも有意に若かった。また、指標日の年齢では、甲状腺中毒症群の年齢（ 53.4 ± 14.0 歳）は、甲状腺機能低下症群（ 64.7 ± 16.3 歳、 $p < 0.0001$ ）および甲状腺機能正常群（ 63.9 ± 13.5 歳、 $p < 0.0001$ ）よりも有意に若かった。甲状腺中毒症群における AMD 療法の投与継続期間は、甲状腺機能正常群よりも有意に長かった（ 41.9 ± 31.7 ヶ月 vs. 27.6 ± 28.9 ヶ月、 $P_p = 0.0073$ ）。また、3 つの異なる甲状腺機能群間で、指標日における平均 AMD 投与量に有意差はなかった。

Table 4. Characteristics of the study patients

Patients	All patients	Thyrotoxicosis	Hypothyroidism	Euthyroidism	<i>P</i> value	Sub-clinical hyperthyroidism	Sub-clinical hypothyroidism	Undetermined
Number of patients	377	54	60	145		13	99	6
Age at the initiation of AMD therapy (years)*	59.1 ± 15.1	49.9 ± 14.2 ^a	62.0 ± 16.6	61.5 ± 13.8	<0.0001	55.3 ± 11.0	60.0 ± 14.8	45.2 ± 15.1
Age at the index date (years)*	61.7 ± 14.8	53.4 ± 14.0 ^a	64.7 ± 16.3	63.9 ± 13.5	<0.0001	57.5 ± 9.8	62.7 ± 14.7	46.8 ± 14.0
AMD dose (mg)* at the index date	131.1 ± 47.6	126.4 ± 45.4	130.0 ± 43.4	125.1 ± 43.2	0.7633 ^c	111.5 ± 36.3	144.7 ± 55.6	150.0 ± 44.7
Duration (months)*	31.2 ± 30.9	41.9 ± 31.7 ^b	31.9 ± 28.9	27.6 ± 28.9	0.0073	25.0 ± 24.1	31.6 ± 34.8	19.8 ± 21.8
Serum creatinine (mg/dL)* ^c	1.29 ± 0.95	1.10 ± 0.48	1.33 ± 0.97	1.34 ± 1.07	0.2717 ^c	1.1 ± 1.0	1.3 ± 0.9	1.0 ± 1.1
Sex								
Male (%)	281 (74.5)	43 (79.6)	46 (76.7)	104 (71.7)	0.4759 ^d	12 (92.3)	72 (72.7)	4 (66.7)
Cardiac Diagnoses								
Dilated cardiomyopathy (%)	128 (34.0)	26 (48.1)	18 (30.0)	39 (26.9)	0.0157 ^d	5 (38.5)	36 (36.4)	4 (66.7)
Hypertrophic cardiomyopathy (%)	63 (16.7)	6 (11.1)	12 (20.0)	23 (15.9)	0.4305 ^d	5 (38.5)	17 (17.2)	0 (0)
Ischemic cardiomyopathy (%)	24 (6.4)	7 (13.0)	4 (6.7)	11 (7.6)	0.3449 ^d	0 (0)	1 (1.0)	1 (16.7)
Cardiac sarcoidosis (%)	26 (6.9)	4 (7.4)	2 (3.3)	14 (9.7)	0.4201 ^d	0 (0)	6 (6.1)	0 (0)
Hypertension (%)	254 (67.3)	34 (63.0)	43 (71.7)	102 (70.3)	0.5371 ^d	10 (77.0)	62 (62.6)	3 (50)
Diabetes mellitus (%)	128 (34.0)	16 (29.6)	24 (40.0)	50 (34.5)	0.507 ^d	4 (30.8)	34 (34.3)	0 (0)
Dyslipidemia (%)	194 (51.5)	23 (42.6)	33 (55.0)	85 (58.6)	0.1297 ^d	8 (61.5)	43 (43.4)	2 (33.3)
Atrial arrhythmia(%)	199 (52.8)	26 (48.1)	32 (53.3)	79 (54.5)	0.7263 ^d	8 (61.5)	50 (50.5)	4 (66.7)
Ventricular arrhythmias(%)	298 (79.0)	48 (88.9)	49 (81.7)	106 (73.1)	0.0432 ^d	10 (76.9)	82 (82.8)	3 (50.0)

*Mean ± standard deviation

^aSignificantly decreased compared to the hypothyroidism and euthyroidism groups (Tukey-Kramer test).

^bSignificantly increased compared to the euthyroidism group (Tukey-Kramer test).

^cNo significant difference was observed among the hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism groups (ANOVA).

^dA significant difference was observed among the hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism groups (Chi-squared test or Fisher's exact test).

^eThere is one missing value in the euthyroidism group.

AMD: amiodarone

ANOVA: analysis of variance

2. 甲状腺機能別の AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺関連ホルモン値との関連

指標日前後 (pre-index 期間、post-index 期間) の AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比の変化を Figure 8 に示す。指標日前後 (pre-index 期間および post-index 期間) の平均 AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比を Table 5、Figure 9 および Figure 10 に示す。pre-index 期間の甲状腺中毒症群の平均 DEA 血中濃度 ($0.67 \pm 0.32 \mu\text{g}/\text{mL}$) は、甲状腺機能正常群 ($0.57 \pm 0.35 \mu\text{g}/\text{mL}$) および甲状腺機能低下症群 ($0.56 \pm 0.33 \mu\text{g}/\text{mL}$) より有意に高かった。一方、post-index 期間における甲状腺中毒症群の平均 AMD 血中濃度 ($0.68 \pm 0.37 \mu\text{g}/\text{mL}$) は、甲状腺機能低下症群 ($0.95 \pm 0.49 \mu\text{g}/\text{mL}$) および甲状腺機能正常群 ($0.91 \pm 0.47 \mu\text{g}/\text{mL}$) より有意に低かった。post-index 期間中の甲状腺中毒症群 ($0.63 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$) の平均 DEA 血中濃度は、甲状腺機能正常群 ($0.75 \pm 0.34 \mu\text{g}/\text{mL}$) より有意に低かった。pre-index 期間における甲状腺中毒症群の平均 DEA/AMD 比 (0.86 ± 0.24) は、甲状腺機能低下症群 (0.68 ± 0.27) および甲状腺機能正常群 (0.78 ± 0.30) より有意に高く、post-index 期間における甲状腺中毒症群の平均 DEA/AMD 比 (1.05 ± 0.40) は、甲状腺機能低下症群 (0.81 ± 0.24) および甲状腺機能正常群 (0.88 ± 0.22) より有意に高かった。

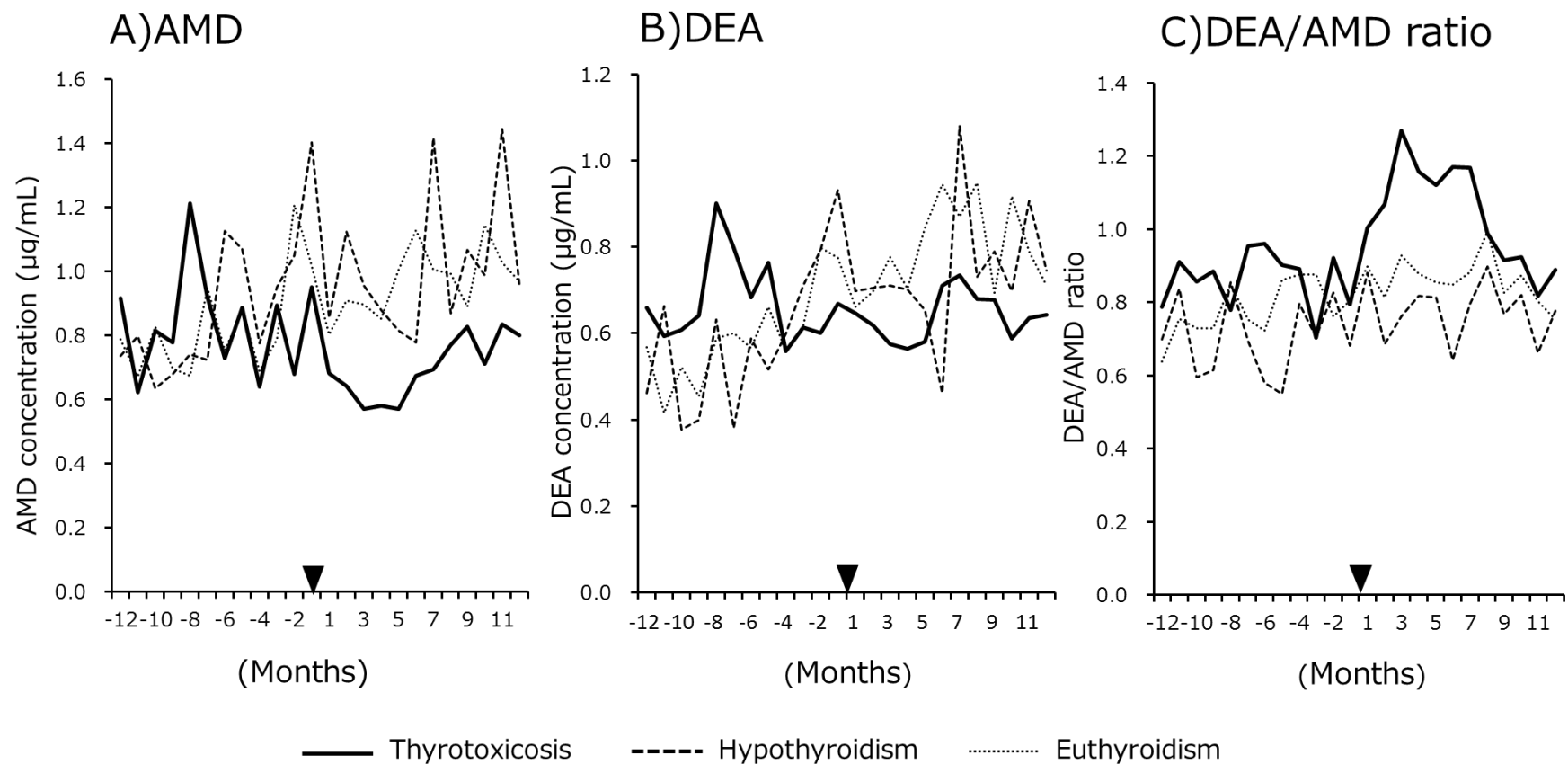


Figure 8. Changes in serum AMD and DEA concentrations and DEA/AMD ratio during the pre- and post-index periods.

AMD amiodarone, DEA N-desethylamiodarone, down-pointing triangle indicates development of thyroid dysfunction

Table 5. AMD and DEA concentrations and the DEA/AMD ratio in different thyroid function groups

		Thyrotoxicosis		t-test	Hypothyroidism		t-test	Euthyroidism		t-test	ANOVA
		n	Mean ± SD	(<i>P</i> values)	n	Mean ± SD	(<i>P</i> values)	n	Mean ± SD	(<i>P</i> values)	(<i>P</i> values)
AMD (µg/mL)	Pre-index period	127	0.83 ± 0.44	0.002	114	0.89 ± 0.50	0.4236	259	0.81 ± 0.56	0.0189	0.3492
	Post-index period	162	0.68 ± 0.37 ^a		128	0.95 ± 0.49		293	0.91 ± 0.47		<0.0001
DEA (µg/mL)	Pre-index period	127	0.67 ± 0.32 ^b	0.3147	114	0.56 ± 0.33	0.0003	259	0.57 ± 0.35	<0.0001	0.0182
	Post-index period	162	0.63 ± 0.25 ^c		128	0.72 ± 0.34		293	0.75 ± 0.34		0.0008
DEA/AMD ratio	Pre-index period	127	0.86 ± 0.24 ^b	<0.0001	114	0.68 ± 0.27 ^d	<0.0001	259	0.78 ± 0.30	<0.0001	<0.0001
	Post-index period	162	1.05 ± 0.40 ^b		128	0.81 ± 0.24		293	0.88 ± 0.22		<0.0001

Values are expressed as mean ± standard deviation

AMD amiodarone, DEA N-desethylamiodarone, ANOVA analysis of variance

^aSignificantly decreased compared to the hypothyroidism and euthyroidism groups (Tukey-Kramer test).

^bSignificantly increased compared to the hypothyroidism and euthyroidism groups (Tukey-Kramer test).

^cSignificantly decreased compared to the euthyroidism groups (Tukey-Kramer test).

^dSignificantly decreased compared to the hyperthyroidism and euthyroidism groups (Tukey-Kramer test).

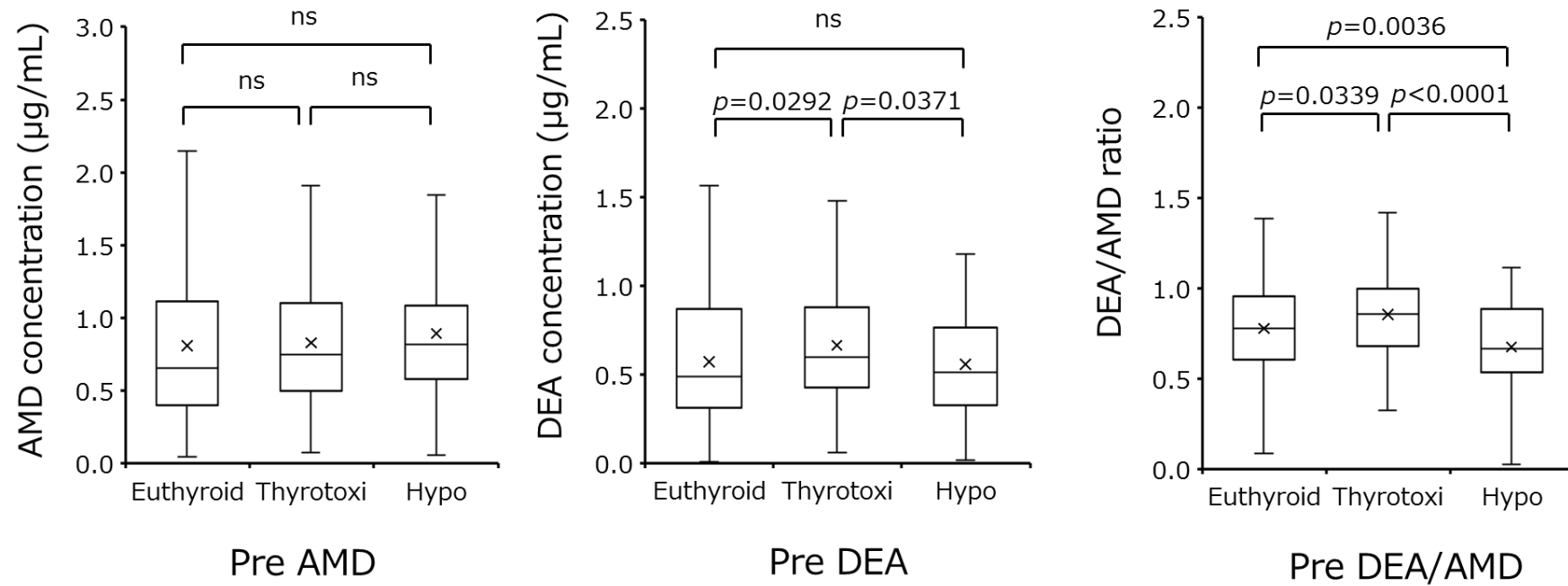


Figure 9. Mean AMD and DEA concentrations and the DEA/AMD ratio during the pre-index period

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, Euthyroid: Euthyroidism, Thyrotoxi: Thyrotoxicosis, Hypo: Hypothyroidism

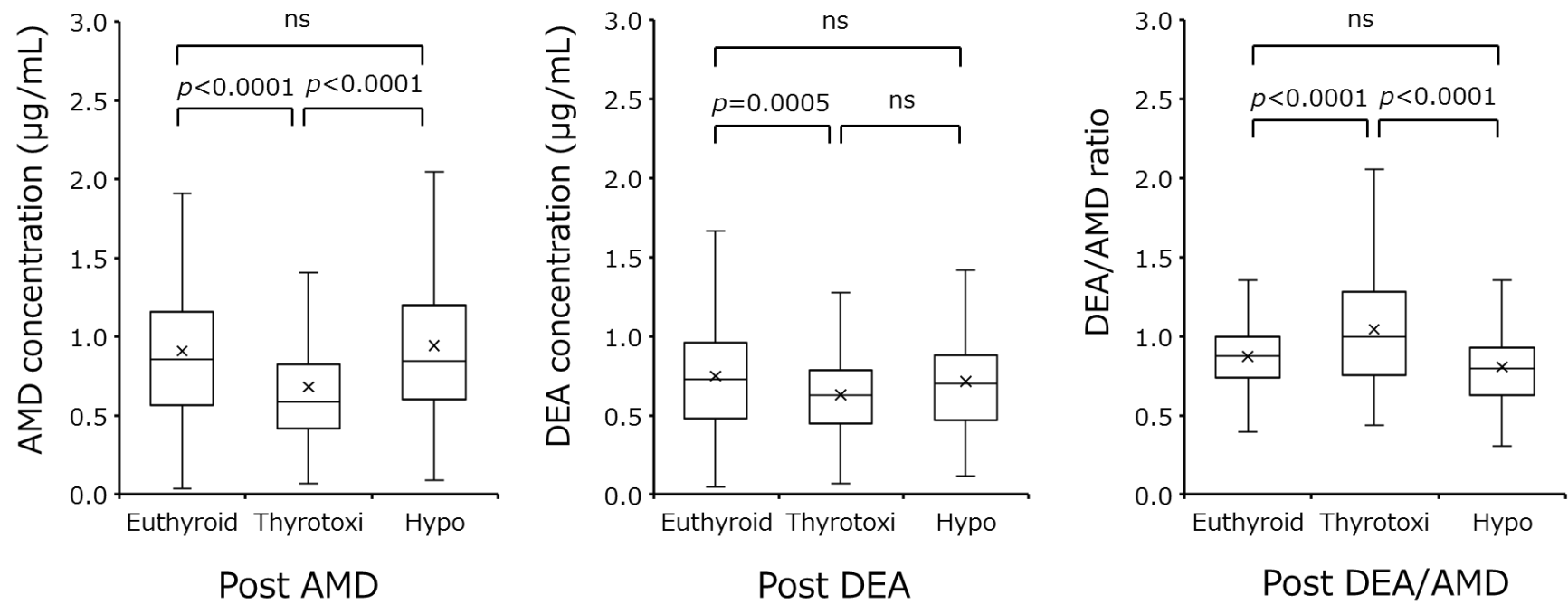


Figure 10. Mean AMD and DEA concentrations and the DEA/AMD ratio during the post-index period

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, Euthyroid: Euthyroidism, Thyrotoxi: Thyrotoxicosis, Hypo: Hypothyroidism

3. AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺関連ホルモン値との相関性

Figure 11-13 に指標日前後の月平均の AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と月平均の Log (TSH)、FT4 および FT3 の変化を示す。甲状腺中毒症群で DEA/AMD 比と Log (TSH)、FT4 および FT3 の間に連動した変化が観られた。また、甲状腺中毒症群において、DEA/AMD 比の平均値と甲状腺関連ホルモンの平均値との間で良い相関が認められた (Table 6)。また、すべての測定データを用いた線形回帰分析の結果を Figure 14 に示す。AMD 血中濃度、DEA 血中濃度、DEA/AMD 比と Log (TSH)、FT4 および FT3 とのいくつかの組み合わせにおいて弱い相関関係が認められた。

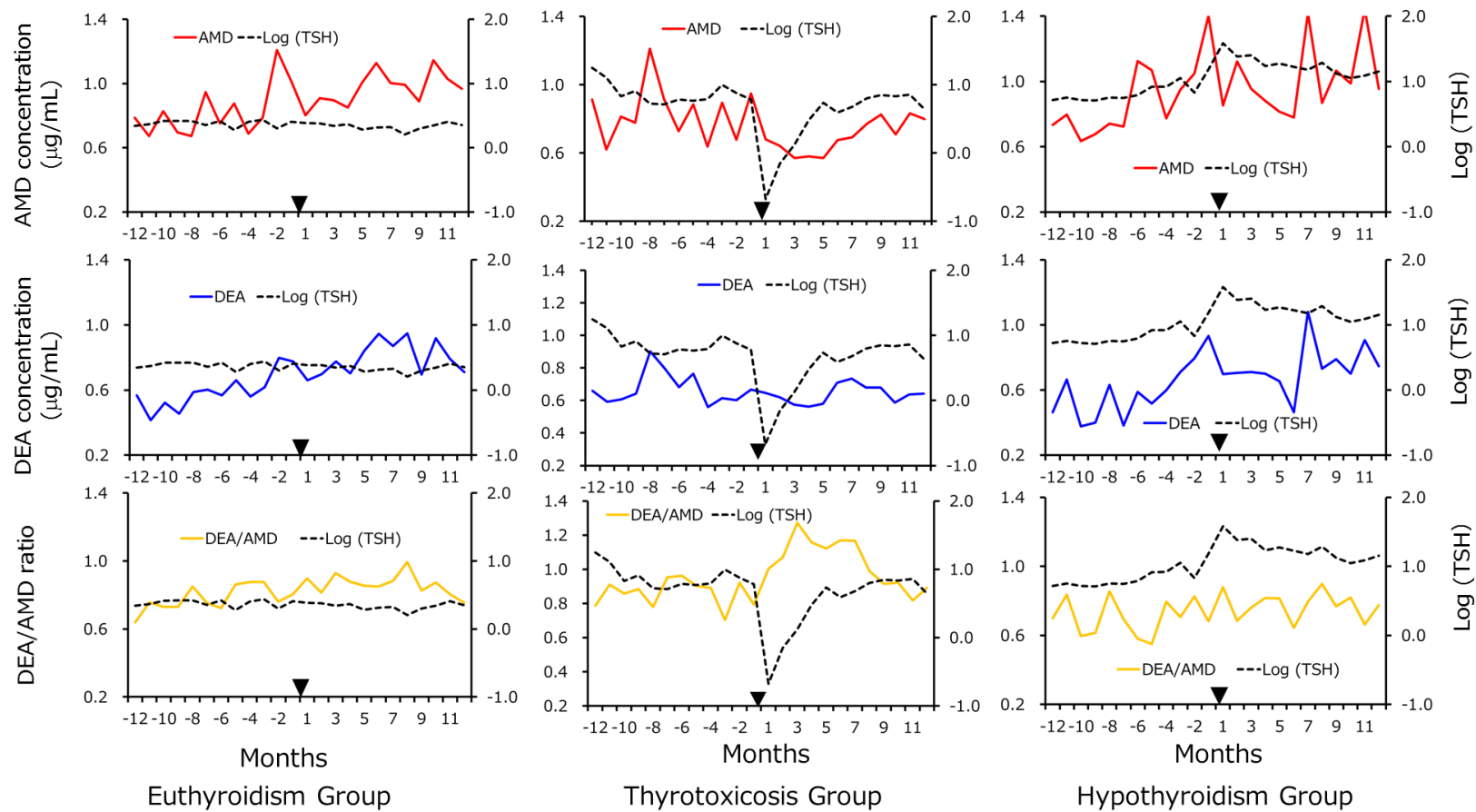


Figure 11 Alterations in the AMD and DEA concentrations, the DEA/AMD ratio, and the levels of TSH during the pre- and post-index period

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, TSH: thyroid-stimulating hormone, ▼: development of thyroid dysfunction

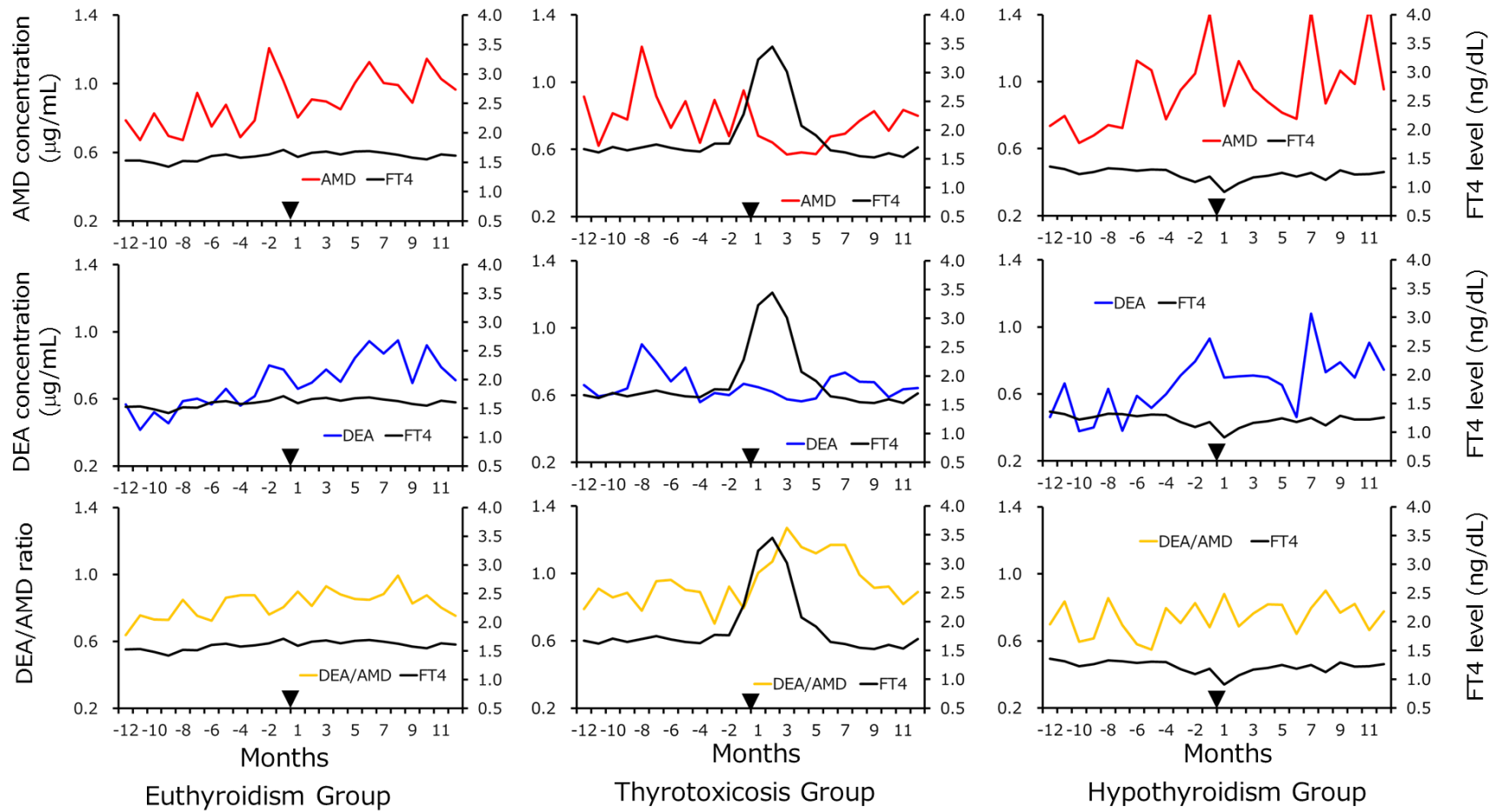


Figure 12 Alterations in the AMD and DEA concentrations, the DEA/AMD ratio, and the levels of FT4 during the pre- and post-index period

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, FT4: free thyroxine, ▼: development of thyroid dysfunction

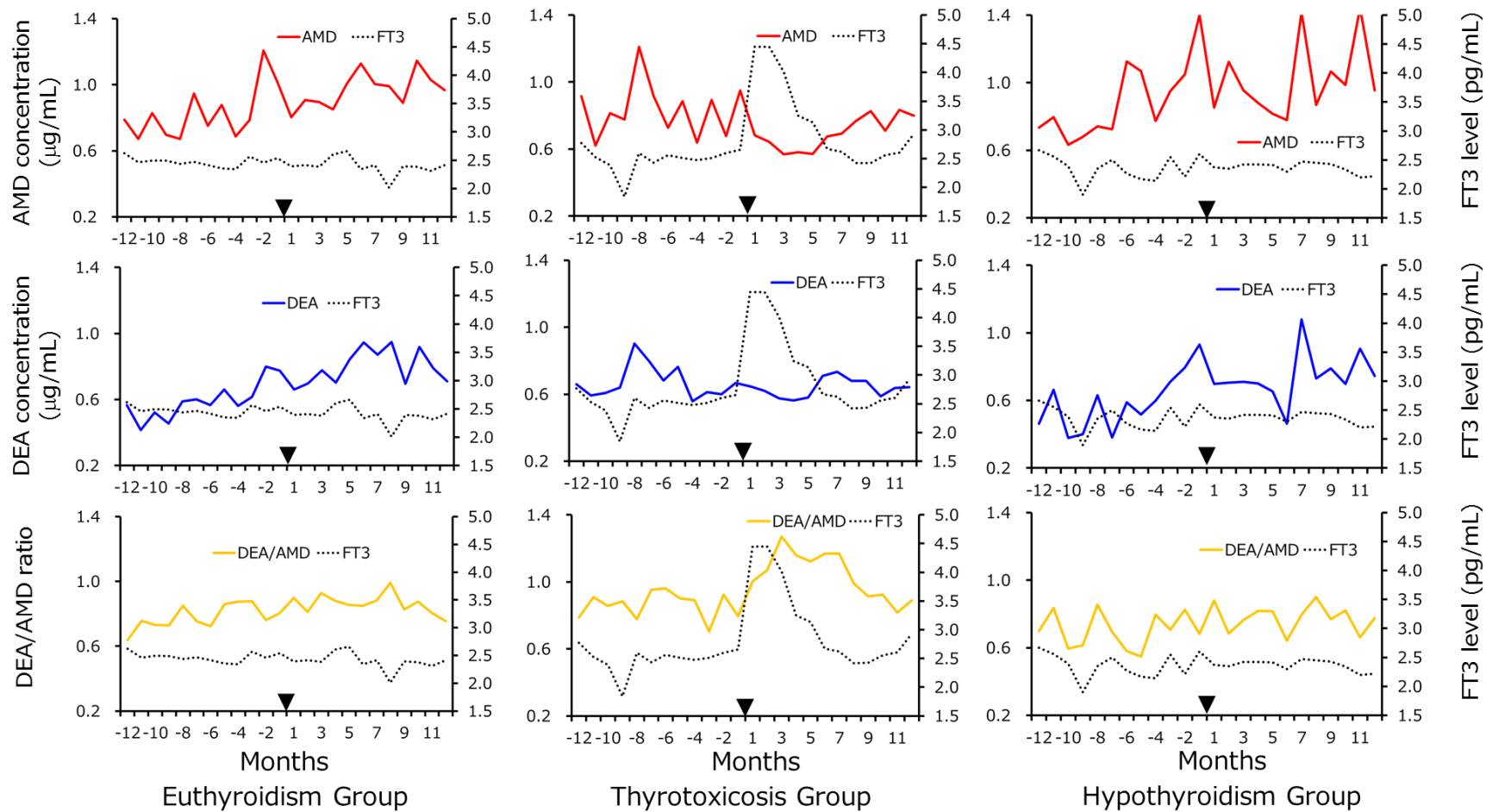


Figure 13 Alterations in the AMD and DEA concentrations, the DEA/AMD ratio, and the levels of FT3 during the pre- and post-index period

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, FT3: free triiodothyronine, ▼: development of thyroid dysfunction

Table 6. Correlation between AMD, DEA, and DEA/AMD and thyroid-related hormones

	Log (TSH)			FT4			FT3		
	Regression formula	R ²	P value	Regression formula	R ²	P value	Regression formula	R ²	P value
Euthyroidism									
AMD	LOG (TSH) = 0.53 - 0.19 • AMD	0.259	0.0112*	FT4 = 1.36 + 0.26•AMD	0.311	0.0046*	FT3 = 2.57 - 0.16•AMD	0.035	0.381
DEA	LOG (TSH) = 0.52 - 0.23 • DEA	0.360	0.0019*	FT4 = 1.36 + 0.34•DEA	0.498	0.0001*	FT3 = 2.66 - 0.33•DEA	0.142	0.0691†
DEA/AMD	LOG (TSH) =0.58 - 0.27 • DEA/AMD	0.142	0.0694†	FT4 = 1.25 + 0.43•DEA/AMD	0.224	0.0195*	FT3 = 3.10 - 0.81•DEA/AMD	0.252	0.0124*
Hyperthyroidism									
AMD	LOG (TSH) = -0.01 + 0.90 • AMD	0.111	0.1119	FT4 = 2.78 - 1.14•AMD	0.100	0.1322	FT3 = 4.13 - 1.73•AMD	0.165	0.0489*
DEA	LOG (TSH) =0.47 - 0.32 • DEA	0.004	0.7639	FT4 = 2.89 - 1.51•DEA	0.051	0.2892	FT3 = 4.09 - 1.95•DEA	0.062	0.2423
DEA/AMD	LOG (TSH) =2.05 - 1.44 • DEA/AMD	0.263	0.0104*	FT4 = 0.46 + 1.52•DEA/AMD	0.162	0.0514†	FT3 = 0.69 + 2.22•DEA/AMD	0.251	0.0127*
Hypothyroidism									
AMD	LOG (TSH) =0.69 + 0.37 • AMD	0.112	0.1103	FT4 = 1.29 - 0.07•AMD	0.024	0.4671	FT3 = 2.32 + 0.04•AMD	0.003	0.7893
DEA	LOG (TSH) =0.56 + 0.73 • DEA	0.251	0.0127*	FT4 = 1.33 - 0.16•DEA	0.082	0.1762	FT3 = 2.23 + 0.20•DEA	0.042	0.335
DEA/AMD	LOG (TSH) =0.36 + 0.93 • DEA/AMD	0.132	0.0811†	FT4 = 1.44 - 0.30•DEA/AMD	0.089	0.1561	FT3 = 2.03 + 0.45•DEA/AMD	0.071	0.2092

*: Significant

† : Significant trend

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, TSH: thyroid-stimulating hormone, FT4: free thyroxine, FT3: free triiodothyronine
Data during pre- and post-indeX periods were used for analyses.

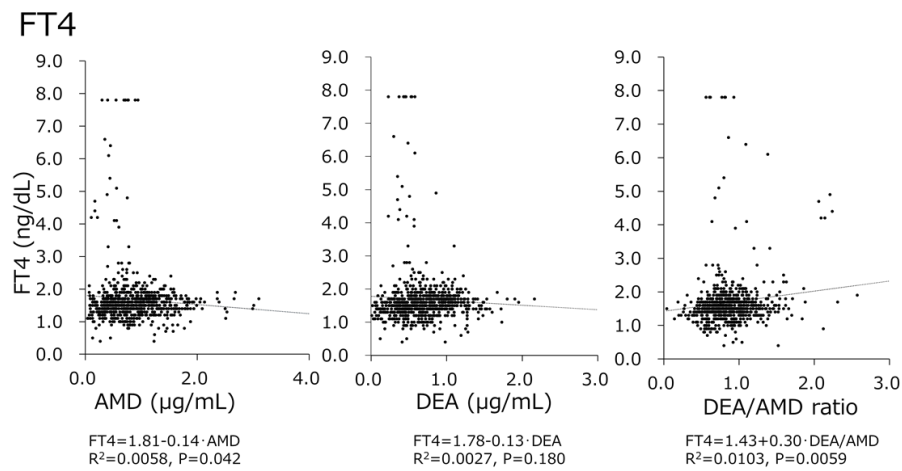
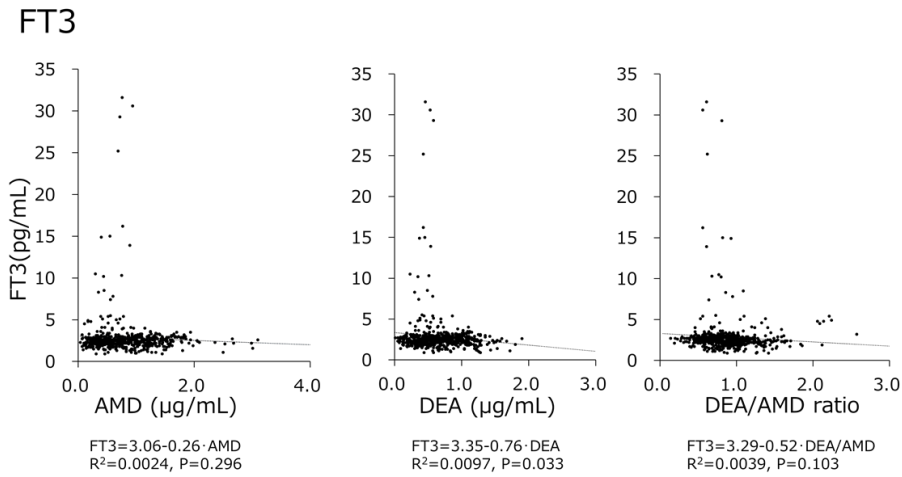
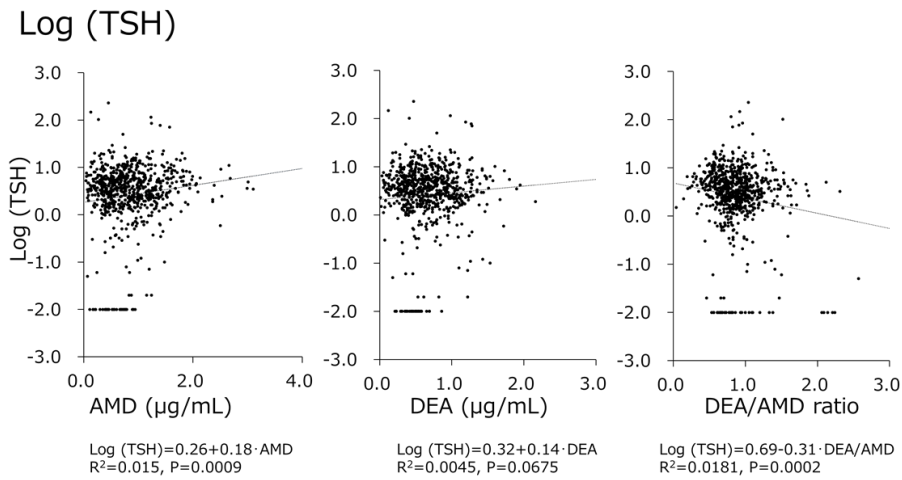


Figure 14. Correlation between AMD, DEA, and DEA/AMD and thyroid-related hormones using all individual data sets.

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, TSH: thyroid-stimulating hormone, FT4: free thyroxine, FT3: free triiodothyronine

4. ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線分析

AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺機能異常発症との関連を評価するために、ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を実施した (Table 7)。AUC は DEA/AMD 比で最も高く、甲状腺中毒症群では、DEA/AMD 比の AUC が 0.624 であり、カットオフ値 1.08 を用いたとき、感度 0.358、特異度 0.875、陽性予測値 46.6%、陰性予測値 81.7%であった。また、甲状腺機能低下症群では、DEA/AMD 比の AUC が 0.615 であり、カットオフ値 0.69 を用いたとき、感度 0.465、特異度 0.734、陽性予測値 21.7%、陰性予測値 89.7%であった。DEA/AMD 比が AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症の発症の予測因子としての可能性が示されたが、ともに予測能は高いとは言えなかった。

Table 7. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of thyrotoxicosis and hypothyroidism

	Predictors	AUC	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Thyrotoxicosis	AMD	0.597	0.79	0.688	0.519	30.4	84.5
	DEA	0.528	0.77	0.757	0.388	27.4	84.0
	DEA/AMD	0.624	1.08	0.358	0.875	46.6	81.7
Hypothyroidism	AMD	0.518	0.58	0.733	0.368	15.5	89.7
	DEA	0.551	0.49	0.465	0.654	17.5	88.6
	DEA/AMD	0.615	0.69	0.465	0.734	21.7	89.7

AMD: amiodarone

DEA: N-desethylamiodarone

TSH: thyroid-stimulating hormone

FT4: free thyroxine

FT3: free triiodothyronine

5. ロジスティック回帰分析による甲状腺機能異常のリスク因子の検討

ロジスティック回帰分析の結果を Table 8, 9 に示す。AMD 投与開始年齢 (Adjusted OR: 0.96, 95% CI: 0.94-0.98)、拡張型心筋症 (Adjusted OR: 2.04, 95% CI: 1.06-3.94)、虚血性心筋症 (Adjusted OR 4.80, 95% CI: 1.65-13.11) が AMD 誘発性甲状腺中毒症の予測因子として検出された。DEA/AMD 比は有意な予測因子としては検出されなかったが、Adjusted OR が 3.25 (95%CI : 0.96-11.04, p=0.0583)であり、関連する傾向が認められた。AMD 誘発性甲状腺機能低下症群の分析では、AMD 血中濃度 (Adjusted OR: 2.01, 95%CI : 1.13-3.56) が有意な予測因子として検出された。

Table 8. Logistic regression analysis including risk factors for the development of AMD-induced thyrotoxicosis

Variables	Crude OR (95% CI)	<i>P</i> value	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value
Gender (male)	1.40 (0.71-2.96)	0.3435		
Age at the initiation of AMD therapy	0.96 (0.94-0.97)	<0.0001	0.96 (0.94-0.98)	<0.0001
AMD	0.88 (0.44-1.66)	0.7113		
DEA	1.34 (0.53-3.28)	0.5347		
DEA/AMD ratio	3.09 (0.99-9.52)	0.052	3.25 (0.96-11.04)	0.0583
Hypertension	0.80 (0.44-1.47)	0.4591		
Diabetes mellitus	0.79 (0.41-1.46)	0.4644		
Dilated cardiomyopathy	2.01 (1.12-3.61)	0.0197	2.04 (1.06-3.94)	0.032
Hypertrophic cardiomyopathy	0.58 (0.22-1.33)	0.2132		
Ischemic cardiomyopathy	2.68 (0.99-6.58)	0.0517	4.80 (1.65-13.11)	0.005
Cardiac sarcoidosis	1.09 (0.31-3.01)	0.874		

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, OR: odds ratio, CI: confidential interval

Multivariate logistic regression analyses was performed using data closest to the index date in the pre-index period.

Table 9. Logistic regression analysis including risk factors for the development of AMD-induced hypothyroidism

Variables	Crude OR (95% CI)	<i>P</i> value	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value
Gender (male)	1.15 (0.61-2.26)	0.6771		
Age at AMD initiation	1.02 (1.00-1.04)	0.0959	1.02 (1.00-1.04)	0.0656
AMD	1.93 (1.09-3.38)	0.0253	2.01 (1.13-3.56)	0.0178
DEA	2.01 (0.85-4.74)	0.1126		
DEA/AMD ratio	0.55 (0.17-1.72)	0.3078		
Hypertension	1.27 (0.70-2.39)	0.4347		
Diabetes mellitus	1.37 (0.77-2.40)	0.2856		
Dilated cardiomyopathy	0.81 (0.43-1.45)	0.4771		
Hypertrophic cardiomyopathy	1.30 (0.62-2.56)	0.4652		
Ischemic cardiomyopathy	1.06 (0.30-2.93)	0.9176		
Cardiac sarcoidosis	0.42 (0.07-1.47)	0.1967		

AMD: amiodarone, DEA: N-desethylamiodarone, OR: odds ratio, CI: confidential interval

Multivariate logistic regression analyses was performed using data closest to the index date in the pre-index period.

IV. 考察

本研究において、甲状腺機能異常の発症前後において、甲状腺関連ホルモン値が DEA/AMD 比と連動して変化していることが示された。また、甲状腺機能異常発症前後における AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比について検討を行ったところ、発症前の pre-index 期間において、甲状腺中毒症群では、甲状腺機能低下症群および甲状腺機能正常群に比べ DEA/AMD 比が高く、この特徴は発症後により顕著になることが示された。一方、甲状腺機能低下症群では、発症前の pre-index 期間中の DEA/AMD 比が甲状腺中毒症群および甲状腺機能正常群に比べ低かった。これらの結果から、甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症患者の甲状腺関連ホルモンが DEA/AMD 比と関連している可能性が示され、甲状腺機能異常発症前における DEA/AMD 比が AMD 誘発性の甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症の予測因子になり得る可能性が示唆された。さらに、ROC 分析においても、DEA/AMD 比が AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症の発症の予測因子としての可能性が示された。

甲状腺ホルモンが CYP3A4 の発現や活性に影響を及ぼすことが知られている⁴⁷⁻⁵⁰⁾。甲状腺ホルモンの変化は、CYP3A4 の発現を通じて薬物代謝に影響を与え、結果として AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比に変化をもたらす可能性がある。すなわち、AMD 誘発性甲状腺中毒症患者では、CYP3A4 の発現または活性の増加に伴う代謝亢進により、AMD 血中濃度の低下と DEA 血中濃度の上昇が生じ、その結果として DEA/AMD 比が増加したことが考えられる。一方、AMD 誘発性甲状腺機能低下症患者では、CYP3A4 発現や活性の低下に伴う代謝低下により、AMD 血中濃度の上昇と DEA 血中濃度の低下が生じ、その結果として、DEA/AMD 比が低下する可能性が考えられる。従って、本研究において観察された甲状腺中毒症発症後の DEA/AMD 比の上昇は、甲状腺機能亢進による AMD 代謝亢進に起因する可能性が考えられた。しかし、本研究において、DEA/AMD 比の変化が甲状腺機能異常の発症前の pre-index 期間にも認められた。このことは、AMD 誘発性甲状腺機能異常を発症する患者が、発症しない患者とは異なる AMD 代謝能を有しているか、または、甲状腺機能異常の発症前からそのような変化を獲得している可能性が考えられた。また、甲状腺中毒症の発症年齢は甲状腺機能低下症の発現年齢より低いことが知られて

いる。今回の研究においても、甲状腺中毒症群の平均発症年齢は甲状腺機能正常群および甲状腺機能低下症群の患者よりも有意に低かった。一般に、若年者は高齢者より薬物代謝能が高く、CYP 活性も高いと考えられる。このことが、甲状腺中毒症の発症リスクが若年者で高いことと関係している可能性が示唆された。

DEA は AMD よりも強い細胞毒性を有しており、臨床的な治療濃度でヒト甲状腺細胞に対して直接的な細胞毒性を示すことが報告されている²⁷⁾。また、DEA の甲状腺内濃度は AMD よりも高いことも報告されている²⁸⁾。これらのことから、DEA が AMD 誘発性甲状腺中毒症の発症において重要な役割を果たしている可能性があると考えられた。本研究では、甲状腺中毒症群の pre-index 期間における平均 DEA 血中濃度は、甲状腺機能正常群と甲状腺機能低下症群の pre-index 期間における平均 DEA 血中濃度より有意に高かった。さらに、多変量ロジスティック回帰分析により、高い AMD 血中濃度が甲状腺機能低下症のリスク因子として同定され、高い DEA/AMD 比が甲状腺中毒症のリスク因子として関連している傾向が認められた。これらの結果から、高い DEA 血中濃度および DEA/AMD 比が甲状腺中毒症の発症と関連し、高い AMD 血中濃度および低い DEA/AMD 比が甲状腺機能低下症の発症に関連している可能性が考えられた。

本研究により認められた甲状腺機能異常の発症と AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比との関連は、患者の AMD の代謝能との関連を反映している可能性が考えられた。すなわち、甲状腺機能異常を発症する患者では、甲状腺機能異常発症前にすでに、CYP3A4 の発現または活性に特徴的な変化を有し、その結果として、甲状腺機能異常発症前から、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比に変化が認められた可能性が考えられた。AMD 誘発性甲状腺機能異常を発症する患者が、特徴的な AMD 代謝能を有する場合、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比は、甲状腺機能異常の発症の予測因子となる可能性が考えられた。

本研究では、解析対象患者のすべてについて、甲状腺機能異常発症前後の AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および甲状腺関連ホルモンが、毎月測定されていたわけではなかった。また、本研究では AMD 療法開始時に甲状腺機能異常

がある患者は除外したが、自己免疫疾患の患者が含まれている可能性を完全に否定することはできなかった。さらに、本研究では、AMD 誘発性甲状腺中毒症のサブタイプの確定診断はなされなかったが、AMD 療法開始時に甲状腺機能異常を有し、抗甲状腺抗体陽性の患者は除外したことから、I型 AMD 誘発性甲状腺中毒症の患者は含まれていないと考えられた。また、甲状腺機能異常が発症した場合、治療のためにステロイドホルモンや甲状腺ホルモン製剤が投与されるが、臨床においてこれらの介入を排除することはできない。従って、甲状腺機能異常を発症した患者のほとんどにおいて、治療的介入が行われていたため、何らかの影響を受けている可能性があった。従って、今回の結果は実臨床における治療的介入下での、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺関連ホルモンとの関連性を示している点を考慮する必要がある。本研究の結果を解釈する場合、これらのことを考慮する必要があるが、AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比と甲状腺機能異常との間に何らかの関連性があると考えられた。

今後、前向き臨床研究によって、AMD 代謝と甲状腺機能異常との関係を明らかにする必要があると考えられた。

V. 小括

1. AMD 療法開始時の年齢、拡張型心筋症および虚血性心筋症が AMD 誘発性甲状腺中毒症の重要な予測因子であると考えられた。
2. 甲状腺中毒症患者は、甲状腺機能低下症患者および甲状腺機能正常患者と比較して DEA/AMD 比が増加していた。
3. 一方、甲状腺機能低下症群の患者は、甲状腺機能正常患者と比較して DEA/AMD 比が低下していた。
4. 甲状腺関連ホルモン値は DEA/AMD 比と連動して変化しており、AMD 投与中の DEA/AMD 比は甲状腺中毒症および甲状腺機能正常群の甲状腺関連ホルモンと有意に相関していた。
5. ROC 分析によって、DEA/AMD 比が AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症発症の予測因子となる可能性が示唆された。
6. これらのことから、DEA/AMD 比が AMD 誘発性甲状腺機能異常の潜在的な予測因子である可能性が考えられた。

総括

本研究では、医療機関のデータベースを使用することによって、AMD 誘発性甲状腺機能異常の発症と AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比との関連性について検討した。

第 1 章では、AMD 血中濃度と DEA 血中濃度、TSH、FT4、FT3 測定結果を含むデータセットを、病院情報システムからダウンロードし、データマイニング手法を用いて解析することにより、AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺関連ホルモン値との関係について検討した。その結果、AMD 血中濃度に対する DEA 血中濃度の比 (DEA/AMD 比) と甲状腺関連ホルモン値との間に関連性があることが認められた。さらに、高い DEA/AMD 比および低い DEA/AMD 比が、それぞれ甲状腺機能亢進および甲状腺機能低下と関連があることが示された。その結果、DEA/AMD 比は、AMD 誘発性甲状腺機能異常の発症に有用な予測因子である可能性が示唆された。ただし、その因果関係は不明であり、AMD 誘発性甲状腺機能異常の発症が AMD の代謝に影響し、その結果、AMD および DEA の血中濃度に変化し、DEA/AMD 比も変化した可能性があった。

第 2 章では、第 1 章で認められた結果をさらに検討するために、後ろ向きのコホート研究で AMD 血中濃度および DEA 血中濃度と甲状腺機能異常発症との関係について検討した。その結果、AMD 投与開始時の年齢、拡張型心筋症、および虚血性心筋症が AMD 誘発性甲状腺中毒症の重要な予測因子として同定された。さらに、甲状腺中毒症患者では、甲状腺機能低下症患者および甲状腺機能正常患者と比較して発症前後の DEA/AMD 比が高いことが確認された。一方、甲状腺機能低下症群の患者では、甲状腺機能正常患者と比較して DEA/AMD 比が低下している傾向がみられた。さらに、甲状腺関連ホルモン値は DEA/AMD 比と連動して変化しており、AMD 療法中の DEA/AMD 比は甲状腺中毒症および甲状腺機能正常群の甲状腺関連ホルモンと有意に相関していた。また、ROC 分析によって、DEA/AMD 比が AMD 誘発性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症発症の予測因子となる可能性が示唆された。

これらのことから、AMD 誘発性甲状腺機能異常の発症に AMD 血中濃度、DEA 血中濃度および DEA/AMD 比が関与している可能性が示唆され、特に DEA/AMD 比が甲状腺機能異常発症の予測因子となる可能性が考えられた。今

後、さらに検討を行う必要があると考えられた。

引用文献

1. 日本循環器学会（編）. 不整脈薬物治療に関するガイドライン 2009年改訂版. 日本循環器学会. 2009.
2. Kodama I, Kamiyama K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cadiovasc Res* 1997;35:13-29.
3. The CASCADE investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-287.
4. . Kasanuki H, Inaba T, Ohnisi S, et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation for prevention of cardiac sudden death. *Jpn Circ J* 1994; 58: 1309-1312.
5. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-682
6. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, et al. Effects of antiarrhythmic therapy on mortality of survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival(BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711-1717.
7. Julian D G, Gamm A J, Frangin G, et al. for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
8. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706-14.)
9. Wiersinga WM, Trip MD. Amiodarone and thyroid hormone metabolism. *Postgrad Med J.*1986;62:909-914.
10. 布施養善. ヨウ素をめぐる医学的諸問題—日本人のヨウ素栄養の特異性. *Biomed Res Trace Elements.*2013;24(3):117-152.
11. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):791-798.
12. Benassi F, Molardi A, Righi E, Santangelo R, Meli M. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity. *Heart Vessels.* 2015;30(3):410-415.

13. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Lenziardi M, Ceccarelli C, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(2):227-237.
14. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med*. 1984;101(1):28-34.
15. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res*. 1987;26(1-4):158-171.
16. Fabre G, Julian B, Saint-Aubert B, Joyeux H, Berger Y. Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fractions. *Drug Metab Dispos*. 1993;21(6):978-985.
17. Stan MN, Ammash NM, Warnes CA, Brennan MD, Thapa P, Nannenga MR, et al. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease--a cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):821-826.
18. Zosin I, Balas M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol*. 2012;63(1):2-9.
19. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med*. 1991;91(5):507-511.
20. Aleksic Z, Aleksic A. Incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction and predictive factors for their occurrence. *Med Pregl*. 2011;64(11-12):533-538.
21. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Grasso L, Loviselli A, Velluzzi F, et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med*. 1994;154(23):2722-2726.
22. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240-254.
23. Hanioka N, Matsumoto K, Saito Y, Narimatsu S. Influence of CYP2C8*13 and CYP2C8*14 alleles on amiodarone N-deethylation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;108(5):359-362.
24. Zahno A, Brecht K, Morand R, Maseneni S, Torok M, Lindinger PW, et al. The role of

- CYP3A4 in amiodarone-associated toxicity on HepG2 cells. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(3):432-441.
25. Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(11):1303-1310.
26. Pollak PT, Bouillon T, Shafer SL. Population pharmacokinetics of long-term oral amiodarone therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(6):642-652.
27. Beddows SA, Page SR, Taylor AH, McNerney R, Whitley GS, Johnstone AP, et al. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol.* 1989;38(24):4397-4403.
28. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J.* 1983;106(4 Pt 2):840-847.
29. Sidhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. *QJM.* 2003;96(12):949-950.
30. Schaan BD, Cunha CP, Francisconi A, Zottis B, Brum G, Bruch RS, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in south Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(6):916-922.
31. Lee KF, Lee KM, Fung TT. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J.* 2010;16(6):434-439.
32. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(3):388-394.
33. Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K. Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. *Biological & pharmaceutical bulletin.* 2005;28 (10): 1934-1938.
34. Lafuente-Lafuente C, Alvarez JC, Leenhardt A, Mouly S, Extramiana F, Caulin C, Funck-Brentano C, Bergmann JF. Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity. *British journal of clinical pharmacology.* 2009; 67 (5): 511-519.

35. Pollak PT. Clinical organ toxicity of antiarrhythmic compounds: ocular and pulmonary manifestations. *The American journal of cardiology*.1999;84 (9A): 37R-45R.
36. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Comprehensive Physiology*.2016; 6 (2): 1071-1080.
37. Hayashi T, Hasegawa T, Kanzaki H, Funada A, Amaki M, Takahama H, Ohara T, Sugano Y, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC heart failure*.2016; 3 (3): 168-176.
38. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *The American journal of medicine*.2005;118 (2): 132-136.
39. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Guder G, Ertl G, Angermann CE, Stork S, Fassnacht M. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *International journal of cardiology*.2013;168 (1): 300-305.
40. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney international*.2005; 67 (3): 1047-1052.
41. Waldhauser KM, Torok M, Ha HR, Thomet U, Konrad D, Brecht K, Follath F, Krahenbuhl S. Hepatocellular toxicity and pharmacological effect of amiodarone and amiodarone derivatives. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*.2006; 319 (3): 1413-1423.
42. Kaufmann P, Torok M, Hanni A, Roberts P, Gasser R, Krahenbuhl S. Mechanisms of benzarone and benzobromarone-induced hepatic toxicity. *Hepatology (Baltimore, Md)*.2005;41 (4): 925-935.
43. Bolt MW, Card JW, Racz WJ, Brien JF, Massey TE. Disruption of mitochondrial function and cellular ATP levels by amiodarone and N-desethylamiodarone in initiation of amiodarone-induced pulmonary cytotoxicity. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*.20014;298 (3): 1280-1289.
44. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, Santini F, Lapi P, Mammoli C, Braverman LE, Pinchera A. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology*.1994;134

(5): 2277-2282.

45. Sato K, Miyakawa M, Eto M, Inaba T, Matsuda N, Shiga T, Ohnishi S, Kasanuki H. Clinical characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism in Japan. *Endocrine journal*. 1999;46 (3): 443-451.
46. Yamato M, Wada K, Fujimoto M, Hosomi K, Hayashi T, Oita A, Takada M. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017;73: 289-296.
47. Berta E, Harangi M, Zsiros N, Nagy EV, Paragh G, Bodor M. Effect of thyroid hormone status and concomitant medication on statin induced adverse effects in hyperlipidemic patients. *Pharmazie*. 2014;69(6):420-423.
48. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Hormonal effects on drug metabolism through the CYP system: perspectives on their potential significance in the era of pharmacogenomics. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5(4):439-448.
49. Istrate MA, Nussler AK, Eichelbaum M, Burk O. Regulation of CYP3A4 by pregnane X receptor: The role of nuclear receptors competing for response element binding. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(4):688-693.
50. Park YJ, Lee EK, Lee YK, Park DJ, Jang HC, Moore DD. Opposing regulation of cytochrome P450 expression by CAR and PXR in hypothyroid mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;263(2):131-137.

略語一覽

AMD	amiodarone
AIT	amiodarone-induced thyrotoxicosis
AIH	amiodarone-induced hypothyroidism
BMI	body mass index
CYP	cytochrome P450
DEA	N-desethyl amiodarone
TSH	thyroid stimulating hormone
NCVC	National Cerebral and Cardiovascular Center
FT4	free thyroxine
FT3	free triiodothyronine
HPLC	high-performance liquid chromatographic
SD	standard deviation
ANOVA	one-way analysis of variance
Scr	serum creatinine
ORs	odds ratios
CI	95% confidence intervals
ROC	receiver operating characteristic

謝辞

終わりに臨み、本研究の実施において終始御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました近畿大学薬学部 高田充隆教授ならびに深甚なる謝意を表します。

また、本研究を進めるにあたり有益なご助言を賜りました国立循環器病研究センター前薬剤部長 栗原健先生、現薬剤部長 老田章先生、和田恭一客員准教授(国立循環器病研究センター特任副薬剤部長)、神戸大学医学部附属病院 林友鴻医師に深く感謝いたします。さらに、近畿大学薬学部臨床薬学部門臨床薬剤情報学分野、国立循環器病研究センター薬剤部の諸氏に厚く御礼申し上げます。